

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Jeferson Gass

**Resultados do Transplante Combinado
Fígado-Rim em Pacientes Adultos do
Complexo Hospitalar da Santa Casa de
Porto Alegre**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2014

Jeferson Gass

**Resultados do Transplante Combinado
Fígado-Rim em Pacientes Adultos do
Complexo Hospitalar da Santa Casa de
Porto Alegre**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello
Brandão

Porto Alegre

2014

Catálogo na Publicação

Gass, Jeferson

Resultados do transplante combinado fígado-rim em pacientes adultos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre / Jeferson Gass. -- 2014.

55 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão.

1. Transplante conjugado fígado-rim. 2. Cirrose hepática. 3. Insuficiência renal crônica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Inúmeras são as pessoas que me ajudaram das mais diferentes formas, em distintas proporções, mas, com certeza, todas na mais alta magnitude.

Aos meus pais, Osmar e Neusa, que em grande parte de suas vidas abdicaram de suas realizações pessoais para dedicarem forças, recursos, carinho, atenção e amor a mim e meus irmãos, nos fazendo crescer em uma família digna, honesta e determinada. Se hoje alcanço esse sonho com a conclusão dessa dissertação, vocês são o cerne dessa conquista!

Aos meus irmãos Cássio e Darlan, pelo incansável suporte nos momentos necessários.

A Deus, pelas infinitas possibilidades e privilégios nessa vida.

Às minhas filhas, Giovana e Rafaela, que fizeram eu ver e viver a vida com outra intensidade, me revigorando a cada instante com seus olhares e sorrisos, tendo a certeza de seus apoios, na essência mais pura e angelical das crianças.

À minha esposa, amiga e companheira Liliane, pelo apoio incondicional em todos os segundos, pelo incentivo a perseverar quando a desistência parecia ser o caminho mais cômodo. Me deu a tranquilidade nas minhas ausências, demonstrando, acima de tantas outras virtudes, ser uma exemplar mãe e chefe de família!

Ao Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão, me fazendo ter a certeza da escolha precisa e correta ao tê-lo como meu orientador nessa dissertação. Um verdadeiro mestre não transmite apenas seus conhecimentos científicos, mas também experiências de vida. Mais do que isso, sabe reconhecer as dificuldades de seu aluno, suas necessidades instantâneas, tendo paciência e cooperação para que esse trabalho seja concluído com êxito. Professor, muito obrigado!

Aos meus colegas de residência, em especial, Maiara Isabel Musskopf, Jorge Alberto John e Ângelo Zambam de Mattos, bem como àqueles de pós-graduação, pelas trocas de experiências e conhecimentos.

A todos professores que participaram de minha formação, em especial aos Drs. Angelo Alves de Mattos e Cláudio Augusto Marroni, por todos seus ensinamentos.

À UFCSPA e ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pela oportunidade e a disponibilização de suas estruturas para a coleta dos dados.

Ao Dr. Mário Wagner e à Lia Gonçalves Possuelo, pelo precioso auxílio estatístico.

Às secretárias da pós-graduação, Luciane e Maristela, bem como a todas do Grupo de Transplante, sempre disponíveis e amigáveis para solucionar qualquer problema burocrático.

À Dra Caroline Possa Marroni, colega e idealizadora do tema dessa dissertação.

A todos acadêmicos, representados pela Caroline Lipnharski, pela ajuda na coleta e revisão de prontuários.

RESUMO

Introdução: A motivação primária para o transplante combinado fígado-rim (TCFR) em pacientes com doença hepática avançada é o potencial impacto negativo da disfunção renal no pós-transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar o perfil dos pacientes submetidos a TCFR em um programa de transplante hepático adulto. **Métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo. O banco de dados do Grupo de Transplantes Hepáticos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil, foi utilizado para construção de duas coortes de pacientes adultos (> 18 anos) transplantados com enxertos de doadores falecidos, entre 01 de janeiro de 1991 e 31 de março de 2013. A primeira coorte foi constituída por pacientes submetidos a TCFR e a segunda composta de pacientes submetidos a transplante isolado de fígado (TFI), pareados por data e escore MELD, em uma proporção de 2:1. **Resultados:** Foram incluídos na análise 30 pacientes submetidos a TCFR, que foram comparados a 60 pacientes submetidos a TFI. A principal indicação de transplante hepático foi cirrose pelo vírus da hepatite C, representando mais da metade dos casos (40,0% TCFR vs 71,7% TFI). A principal indicação de transplante renal foi insuficiência renal crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica, associada ou não a *diabetes mellitus* (30%). A maioria dos pacientes eram homens (83,3% TCFR vs 75,0% TFI) e com média de idade entre 50,4±11,9 anos (TCFR) e 55,1±9,8 anos (TFI). A minoria dos pacientes, na inclusão em lista, apresentava estágio “C” da Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP): 23,1% TCFR vs 25,0% TFI. Entretanto, no momento do transplante, mais pacientes foram classificados como CTP “C”: 30,8% dos pacientes do grupo TCFR e 43,3% dos pacientes do grupo TFI. O seguimento médio, em ambos os grupos, foi superior a 72 meses. A sobrevida estimada do grupo TCFR foi 83%, 67%, 62%, 62% no 1º, 3º, 5º e 7º anos, respectivamente, enquanto no grupo TFI a sobrevida foi 83%, 75%, 67%, 65% no 1º, 3º, 5º e 7º anos respectivamente. **Conclusão:** identificamos dados muito semelhantes entre as duas coortes, bem como com os da literatura. Nosso trabalho corrobora a indicação do TCFR como sendo a principal opção terapêutica com vistas curativas aos doentes com hepatopatia crônica e doença renal terminal concomitante.

Palavras-Chaves: Cirrose Hepática. Insuficiência Renal Crônica. Transplante Duplo – Fígado-Rim. Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: The primary motivation for the combined liver-kidney transplantation in patients with advanced liver disease is the potential negative impact of renal dysfunction in liver post-transplant. **Objective:** Evaluate the profile of patients undergoing TCFR in an adult liver transplant program. **Methods:** This was a retrospective cohort study. The database of the Liver Transplant Group of hospital complex of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil, was used for construction of two cohorts of adult patients (18 years >) transplanted with deceased donor grafts, between January 1, 1991 and March 31, 2013. The first cohort was composed of patients undergoing TCFR and the second consisting of patients undergoing liver transplant isolated, matched by date and MELD score, in a ratio of 2:1. **Results:** were included in the analysis 30 patients undergoing TCFR, which were compared to 60 patients undergoing TFI. The main indication for liver transplantation was cirrhosis of hepatitis C virus, representing more than half of the cases (40,0% vs TCFR 71,7% TFI). The main indication of kidney transplant was chronic renal failure secondary to hypertension, associated or not to diabetes mellitus (30,0%). Most of the patients were men (83,3% vs. 75,0% TCFR TFI) and with an average age between 50.4±11.9 years (TCFR) and 55.1±9.8 years (TFI). The minority of patients, at the time of inclusion on the list, featured stage "C" of the CTP score (23,1% TCFR vs 25,0% TFI). However, at the time of the transplant, more patients were classified as "C" CTP: 30,8% of patients from group TCFR and 43,3% of patients from group TFI. The mean follow-up, in both groups, was higher than the 72 months. The estimated survival rate of TCFR group was 83%, 67%, 62%, 62% in the 1st, 3rd, 5th and 7th years, respectively, while TFI group survival was 83%, 75%, 67%, 65% in 1st, 3rd, 5th and 7th years respectively. **Conclusion:** identified very similar data between the two cohorts, and with the literature. Our work confirms the indication of TCFR as the main therapeutic option in order to healing patients with chronic liver disease and kidney disease concomitant terminal.

Keywords: Cirrhosis Of The Liver. Chronic Renal Failure. Double Transplant-Liver-Kidney. Survival analysis.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatogenia da Ascite.....	12
Figura 2. Sobrevida dos transplantes duplos e fígado isolado.....	36
Figura 3. Sobrevida do enxerto hepático.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Indicações de transplantes de fígado e rim (n = 30).....	32
Tabela 2. Características pré-transplante dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim (TCFR) ou transplante de fígado isolado (TFI)	33
Tabela 3. Variáveis demográficas dos doadores e variáveis cirúrgicas.....	34
Tabela 4. Características Pós-Operatórias.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

BCP – Broncopneumonia

CIT – Tempo de Isquemia Fria

CTP – *Child-Turcotte-Pugh*

DCE – Depuração da Creatinina Endógena

DM – Diabetes Melitus

EH – Encefalopatia Hepática

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

KM – *Kaplan-Meier*

LN – Logaritmo Natural

MELD – *Model for End-Stage for Liver Disease*

NASH – *Non-alcoholic steatohepatitis*

PBE – Peritonite Bacteriana Espontânea

RNI – Razão Normalizada Internacional

SHR – Síndrome Hepato-Renal

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SUS – Sistema Único de Saúde

TCFR – Transplante Combinado Fígado-Rim

TF – Transplante de Fígado

TFI – Transplante de Fígado Isolado

TR – Transplante de Rim

UNOS - *United Network for Organ Sharing*

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

WIT – Tempo de Isquemia Quente

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	9
1.1. Cirrose	9
1.2. Epidemiologia	9
1.3. Manifestações clínicas	10
1.3.1. Hemorragia Digestiva por Varizes.....	10
1.3.2. Encefalopatia Hepática	10
1.3.3. Carcinoma Hepatocelular	10
1.3.4. Ascite.....	11
1.3.4.1 Fisiopatogenia da ascite	11
1.3.5. Peritonite Bacteriana Espontânea.....	12
1.3.6. Síndrome Hepatorrenal	13
1.4 Transplante Hepático	14
1.4.1. Model for End-Stage Liver Disease	14
1.4.2. Transplante Conjugado Fígado-Rim	15
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVOS	19
3.1. Objetivo geral.....	19
3.2. Objetivos Específicos	19
4 . REFERÊNCIAS	20
5. ARTIGO	25
6. CONCLUSÃO.....	43

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Cirrose

A cirrose é uma condição ocasionada por distintas etiologias, que provocam no fígado a formação de tecido cicatricial, caracterizado por nódulos hepáticos separados por esse tecido fibroso, e consequente distorção da arquitetura hepática. Os nódulos resultam de hiperplasia regenerativa e são funcionalmente menos eficientes que o parênquima hepático normal, sendo, em princípio, permanentes e irreversíveis.¹ Esse rearranjo arquitetural bloqueia o fluxo de sangue através do órgão, causando inúmeras complicações que aumentam significativamente a morbi-mortalidade dessa doença, bem como diminuem a capacidade que tem o fígado de processar nutrientes, hormônios, fármacos e toxinas, interferindo ainda de modo negativo na produção de proteínas e outros elementos essenciais à vida. Caracterizada então como uma doença crônica degenerativa, a cirrose está cada vez mais presente em nosso meio. Possui evolução insidiosa, com quadro clínico diversificado, variando de inespecífica/assintomática a situações muito graves. Esta situação dificulta o diagnóstico precoce e contribui de forma representativa para o crescente número de internações hospitalares.

1.2. Epidemiologia

A epidemiologia da cirrose é pouco conhecida nos países em desenvolvimento. No final da década de 90 era uma das cinco primeiras causas de morte em grupos etários produtivos em pelo menos 12 países das Américas, a maioria de origem latina.² No Brasil, um recente estudo, evidenciou que as doenças hepáticas ocupam atualmente a oitava posição na lista de causas de morte, tendo sido responsáveis por 308.290 óbitos no período entre 2001 e 2009.³ A prevalência de internação hospitalar por hepatopatias no período do estudo foi de 0,72% e a taxa de mortalidade 3,34%. A média de idade de hospitalizações por doenças hepáticas foi de 48,05 anos e de mortalidade 58,10 anos. Tanto internações hospitalares quanto mortalidade por hepatopatias foram mais comuns no sexo masculino e crescente ao longo dos anos.

Esse estudo de Lysandro apontou que a cirrose, especificamente, foi a principal causa de hospitalização e de mortalidade por doenças hepáticas no Brasil. A região sul foi o local onde ocorreu o maior número de hospitalizações e a sudeste onde foram registradas as mais elevadas taxas de mortalidade por cirrose no Brasil. O estudo confirmou que essa é mais frequente no sexo masculino e as mortes em idades produtivas são, em geral, atribuídas ao

consumo abusivo de álcool, enquanto que nas outras etiologias a mortalidade é mais tardia. Depois do alcoolismo, os vírus B e C da hepatite são os mais importantes fatores de risco para a cirrose.⁴

1.3. Manifestações clínicas

Como mencionado, o fígado cirrótico apresenta alta resistência ao fluxo vascular, resultando no aumento da pressão no sistema portal. As maiores complicações advêm, portanto, de forma direta ou indireta, da hipertensão portal, responsável pela formação de varizes esofágicas, ascite e, em consequência, peritonite bacteriana espontânea e insuficiência renal. A principal co-morbidade não relacionada diretamente a essa elevação de pressão é o surgimento de carcinoma hepatocelular, além da encefalopatia hepática.

1.3.1. Hemorragia Digestiva por Varizes

Cerca de 40% dos cirróticos já apresentam varizes esofágicas no momento do diagnóstico. O sangramento é a manifestação clínica mais devastadora, responsável por altas taxas de mortalidade entre os pacientes: 40% no 1º episódio e 20% em 6 semanas. A hemorragia varicosa ocorre em 25% a 40% dos casos e mais da metade desses pacientes apresenta recidiva dentro de um ano.⁵

1.3.2. Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática (HE) consiste em uma síndrome neuropsiquiátrica reversível, que surge como complicação da insuficiência hepática aguda ou crônica, indicando importante dano e comprometimento do funcionamento hepático. A patogênese precisa da encefalopatia hepática permanece obscura, mas o envolvimento do distúrbio do metabolismo da amônia parece ter papel fundamental no processo de desencadeamento da encefalopatia hepática.⁶ As manifestações clínicas variam amplamente, desde alterações sutis de comportamento podendo chegar inclusive a estados comatosos.

1.3.3. Carcinoma Hepatocelular

Outra complicação não relacionada diretamente à hipertensão portal é o surgimento do carcinoma hepatocelular. Esse representa mais de 5% de todos os cânceres, tendo a incidência mundial estimada em 500 mil novos casos por ano. O fator de risco mais relevante é a existência de cirrose hepática, independentemente da sua etiologia.⁷ Entre pacientes cirróticos,

aqueles com infecções crônicas pelos vírus das hepatites e o alto consumo de álcool estão associados com a maior risco.^{8,9,10,11}

1.3.4. Ascite

A ascite é a mais comum, e não menos importante, complicação da cirrose. Cerca de 50% dos pacientes com cirrose compensada desenvolverão ascite em 10 anos de doença e a metade desses pacientes falecerão em dois anos. Sob outra visão, 75% dos pacientes com ascite são portadores de cirrose avançada, sendo o restante atribuído a causas menos comuns como insuficiência cardíaca, pancreatite, carcinomatose ou tuberculose peritoneal.¹

1.3.4.1 Fisiopatogenia da ascite

Abordaremos de forma sucinta a fisiopatogênica da formação da ascite, visto que seu entendimento é fundamental para a compreensão de complicações subjacentes a ela, como síndrome hepatorenal e, em especial, insuficiência renal, tema central na discussão dessa dissertação.

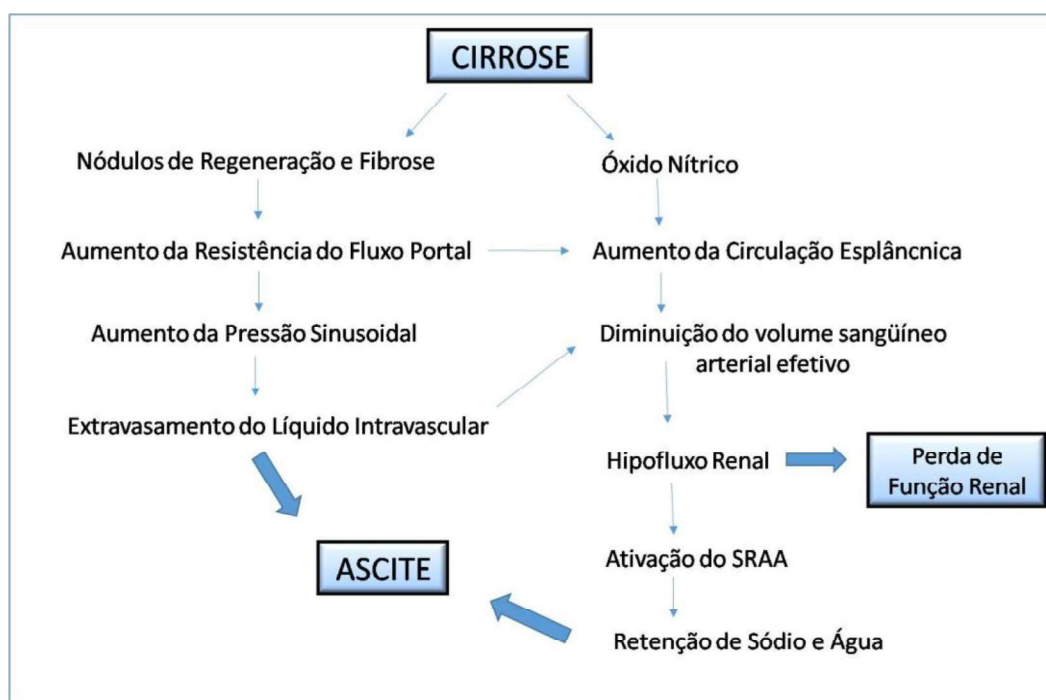
Existem dois fatores principais envolvidos no acúmulo de líquido peritoneal no cirrótico: 1 - hipertensão portal/sinusoidal; 2 - retenção de sódio e água.

A hipertensão portal ocorre como consequência de alterações estruturais intra-hepáticas – formação de nódulos de regeneração e fibrose - que ocorrem tipicamente na hepatopatia crônica, aumentando a resistência ao fluxo portal, bem como a circulação esplâncnica. Essa elevação de pressão sinusoidal determina transdução do líquido intravascular para a cavidade abdominal, originando a ascite.¹² Durante muitos anos acreditou-se que a hipoalbuminemia fosse responsável significativamente pela diminuição da pressão oncótica e, assim, pela formação da ascite por extravasamento de líquido vascular. Em dois estudos Arroyo V. et al e Moore et al. mostraram que a albumina tem parcela muito pequena na patogênese da ascite, visto que a porosidade das células endoteliais dos sinusóides, mesmo em pessoas saudáveis, permite a passagem de macromoléculas, incluindo proteínas do plasma, mantendo, assim, o gradiente de pressão oncótica intra-hepática próximo a zero. Ou seja, a diminuição do nível de albumina em decorrência do mau funcionamento hepático não alteraria de forma significativa essa relação e, portanto, não seria a responsável primordial pelo extravasamento de líquido intravascular.^{13,14}

Devido a formação de diversas substâncias pelo fígado cirrótico, como, por exemplo, o óxido nítrico, ocorre vasodilatação esplâncnica e diminuição do volume sanguíneo arterial

efetivo. Essa alteração causa um hipofluxo nos rins, fazendo com que seja ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona, na tentativa de manter a pressão arterial normal. Essa ativação provoca a vasoconstrição renal e diminuição do fluxo, o que pode tornar-se danoso ao seu funcionamento, prejudicando a filtração glomerular e a excreção fracionada de sódio. A cirrose, portanto, está associada com um aumento da reabsorção de sódio, tanto no túbulo proximal e no túbulo distal, nesse devido ao aumento das concentrações circulantes de aldosterona.^{14,15} Temos então duas situações que passam a ocorrer no cirrótico: hiponatremia dilucional e perda de função renal. Vários estudos estenderam essas observações e mostraram que a hiponatremia é um importante marcador de prognóstico pré e pós-transplante.^{16,17,18,19,20} Considerando-se a fisiopatogênica envolvida na formação da ascite, percebe-se claramente a razão da espironolactona (fármaco inibidor da aldosterona) ser o diurético de escolha nesses pacientes.

Figura 1. Fisiopatogenia da Ascite



1.3.5. Peritonite Bacteriana Espontânea

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção bacteriana muito comum em pacientes com cirrose e ascite. Seu diagnóstico requer o encontro de pelo menos de 250 polimorfonucleares/mm³ no líquido de ascite, na ausência de uma fonte de infecção intra-abdominal. Na PBE ocorre translocação de bactérias a partir do lúmen intestinal para os gânglios linfáticos, com subsequente bacteremia e infecção do fluido ascítico. A sua prevalência varia entre 10 e 30%, sendo que metade dos episódios são diagnosticados no

momento da admissão hospitalar, enquanto os demais são diagnosticados durante a hospitalização.^{21,22} Quando descrita pela primeira vez, a mortalidade excedia os 90%, mas atualmente foi reduzida a aproximadamente 20%, decorrente de diagnósticos precoces e tratamento mais apropriados.²³ A complicação mais grave da PBE é a síndrome hepatorenal, que ocorre em até 30% dos pacientes, aumentando significativamente a taxa de mortalidade desses pacientes.²⁴

Após a resolução, a peritonite bacteriana espontânea apresenta alta taxa de recidiva, com uma estimativa de 70% de recorrência em um ano. A sobrevida após o primeiro episódio é de 30-50% em um ano e cai para 25-30% em dois anos. Assim, os doentes em recuperação de um episódio de PBE devem ser considerados como possíveis candidatos a transplante hepático e enviados para centros especializados para avaliação.²⁵

1.3.6. Síndrome Hepatorrenal

Uma importante complicação da ascite e da peritonite bacteriana espontânea é o desenvolvimento da síndrome hepatorenal (SHR), uma forma distinta de insuficiência renal aguda ou subaguda caracterizada por vasoconstrição renal grave, levando a uma significativa perda da função renal, seja parcial e transitória ou definitiva. A SHR é, então, uma complicação grave da doença hepática em fase terminal, que ocorre principalmente em pacientes com cirrose avançada com marcada disfunção circulatória. Apesar de sua natureza funcional, a SHR está associada a um prognóstico ruim e o único tratamento eficaz é o transplante de fígado (ou transplante conjugado fígado-rim nos casos de perda renal definitiva). A incidência anual é estimada em 8% a 40% dos cirróticos.^{26,27}

Kremers W. relatou em um estudo publicado em 2004 a associação do *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) de cirróticos com ascite e o risco de desenvolvimento de SHR.²⁸ O aparecimento de ascite em pacientes com MELD aproximado de 10 é associado a um risco de 8% e 11% de desenvolver SHR em 1 e 5 anos, respectivamente.²⁹ Para escore MELD aproximado a 18 quase 40% dos doentes desenvolvem a síndrome dentro de 1 ano.²⁷ Nguyen et al. publicou em seu estudo uma taxa próxima a 50% de mortalidade dentro de 2 semanas após o diagnóstico, evidenciando que o manejo correto, adequado, preciso e rápido dessa complicação é imperativo para evitar desfechos trágicos.³⁰ Os principais fatores de risco para a SHR são a ascite de difícil controle e refratária, hiponatremia grave, e um escore MELD maior que 18.³¹ Diante do exposto, nota-se a necessidade de uma vigilância periódica e rigorosa da função renal em pacientes com doença hepática grave com vistas a detectar a SRH precocemente, possibilitando a correção de eventuais fatores reversíveis e também início

imediate de terapia apropriada. A maioria dos episódios de insuficiência renal em pacientes com doenças do fígado, contudo, não estão relacionados com HRS.

Percebe-se, então, que o cirrótico apresenta fundamentalmente uma importante disfunção circulatória, culminando, impreterivelmente, na insuficiência renal, razão pela qual, seja qual for a sua etiologia, responsável por um elevado percentual de óbitos. É definida pelo aumento absoluto de níveis de creatinina superiores a 1,5mg / Kg, sendo desencadeada pelos mais diversos motivos: uso inadequado de diuréticos ou de drogas nefrotóxicas, hipovolemia, e pela própria evolução desfavorável da doença de base.

1.4 Transplante Hepático

Frente as mais diversas e severas complicações do paciente cirrótico, o transplante de fígado é o método terapêutico mais eficaz e que proporciona, de certa forma, a cura para o dano hepático, proporcionando significativa melhora na qualidade de vida desses doentes. Ou seja, o transplante hepático é o único meio de resgatar a vida dos pacientes portadores de doenças hepáticas agudas ou crônicas em fase terminal.

1.4.1. Model for End-Stage Liver Disease

Inicialmente, os critérios utilizados em nosso país para alocação de órgãos consistia no tempo em lista de espera. No Brasil, dados do início dos anos 2000 apontam mortalidade em lista superior a 60%, bem como submissão ao risco inerente do procedimento (15 a 20%) muitos pacientes que ainda poderiam esperar o transplante por terem a doença estabilizada. Associado a escassez de órgãos disponíveis para doações, percebe-se a relevância do tema, no intuito de alocar um fígado embasado em critérios sólidos e, acima de tudo, justos, visando beneficiar os mais doentes e necessitados.

Em 2002, os Estados Unidos passaram a adotar um novo modelo prognóstico de gravidade – o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) – como sistema de priorização em lista de espera para transplante hepático em detrimento ao tempo de espera. Esse escore é calculado baseado nos resultados de três exames clínicos: bilirrubina total, creatinina e RNI (Razão Normalizada Internacional) do tempo de protrombina,^{32,33,34} e apresenta boa acurácia em identificar pacientes com cirrose, em lista de espera para transplante hepático com doador falecido, com maior risco de morte em três meses. Seu uso, nos Estados Unidos, como estratégia de ordenamento da lista de espera conseguiu reduzir a

mortalidade em lista de espera em aproximadamente 3,5%, sem diminuir a sobrevida pós-transplante.^{35, 36}

Em janeiro de 2005, em nosso país, havia 6.288 pacientes em lista de espera para transplante hepático, sendo que nesse ano foram realizados apenas 956 procedimentos, evidenciando, então, a fundamental necessidade de otimizar, em nosso meio, as indicações para os principais candidatos e verdadeiramente necessitados de um órgão a ser transplantado.³⁷ No Brasil, o escore MELD foi adotado pelo SNT (Sistema Nacional de Transplantes) como critério para alocação de fígados em meados de 2006, passando então a usar-se o critério de gravidade ao invés do tempo em lista em nosso meio. Um trabalho realizado em São Paulo por Salvalaggio et. al. comprovou a redução no tempo de espera e de mortalidade em lista após a implementação do MELD em nosso meio, bem como a diminuição de novos pacientes incluídos em lista (média de 325 pacientes por trimestre para 125 pacientes por trimestre).³⁸

Visando avaliar o impacto da implantação do MELD após a realização do transplante hepático, especialmente em nosso serviço, Adriana Machado et. al. publicou um estudo que evidenciou uma redução na taxa de mortalidade de 25,4% para 20% durante 18 meses de seguimento pós-procedimento, sendo que também houve diminuição de 27,9% na mortalidade de doentes em lista de espera.³⁹ Em nível nacional, dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 2010 a março de 2011, mostram que o índice de sobrevida dos pacientes após transplante hepático foi de 75% em cerca de 450 dias nos 1.442 transplantes realizados.

Muito bem aceito e implantado o método MELD como sistema de alocação de fígados para doentes terminais, passamos a vivenciar uma nova realidade. Como parte integrante da fórmula para cálculo do escore, passou-se a valorizar a taxa de filtração renal, representada pela creatinina, cuja elevação tem imensa repercussão e mortalidade no cirrótico. Assim, percebeu-se o aumento do número de pacientes alocados para transplante hepático com insuficiência renal avançada.

1.4.2. Transplante Conjugado Fígado-Rim

Então, seja por doenças que acometam os dois órgãos, ou mesmo por alterações hemodinâmicas que interfiram no funcionamento de ambos, frequentemente o fígado e os rins são afetados simultaneamente em suas funções, necessitando então de medidas e intervenções que contemplem às duas estruturas. As próprias ações terapêuticas podem de forma indireta causar ou agravar um dano no órgão adjacente. Um estudo publicado em 2001 por Gonwa et.

al mostrou, por exemplo, que drogas imunossupressoras que agem na inibição da calcineurina e utilizadas no pós-transplante hepático tem importante efeito adverso de nefrotoxicidade, sendo responsáveis pela perda de função renal crônica nesses doentes. Nos primeiros 6 meses de transplante hepático isolado, o uso desses fármacos pode ser responsável por perdas de até 30% na taxa de filtração renal.⁴⁰ Ou seja, pacientes transplantados hepáticos, que tenham já algum comprometimento de funcionamento renal, terão exacerbado esse déficit em virtude dessas drogas nefrotóxicas, favorecendo, portanto, a indicação do transplante conjugado fígado-rim.⁴¹ Diversos grandes estudos ao longo dos últimos anos têm mostrado que pacientes candidatos ao transplante hepático com disfunção renal grave, caracterizada pela necessidade de diálise ou concomitância em lista de espera para transplante renal, apresentam maiores taxas de doença renal em estágio final no pós-transplante, maior mortalidade e diminuição da qualidade de vida.^{42,43,44,45,46} Como previsto, considerando-se que uma das variáveis empregadas no cálculo do MELD é a creatinina, depois de sua introdução nos Estados Unidos como critério de alocação de enxertos provenientes de doadores falecidos foi observado um aumento no número de transplantes combinados, que passaram de 110 transplantes/ano na era pré-MELD para 368 transplantes/ano na era pós-MELD.⁴⁷ No Brasil estima-se que tenha ocorrido aumento desse índices em níveis semelhantes, entretanto, ainda existem poucos dados concretos em nosso meio sobre esse assunto.

Os pacientes candidatos a transplante combinado são bastante heterogêneos mas há quatro grupos com características bem definidas que se beneficiam do transplante combinado:

- a) com presença de doença hereditária afetando fígado e rim (exemplo: doença policística);
- b) com doença metabólica hereditária com envolvimento renal (exemplo: hiperoxalúria primária e glicogenose tipo I);
- c) com intoxicação por drogas que causam dano aos dois órgãos (exemplo: tetracloreto de carbono);
- d) com doenças isoladas de cada órgão, mas com falência hepática e renal.

É principalmente neste último grupo de pacientes que as indicações para este tipo de terapêutica ainda não estão bem estabelecidas.

A motivação primária para o transplante combinado em pacientes com doença hepática avançada é o potencial impacto negativo da disfunção renal no pós-transplante hepático. No estudo de Nair et. al. publicado em 2002 ficou demonstrado que o dano renal pré-transplante foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias e 2 anos, sendo que a depuração da creatinina inferior a 40 ml/min foi associado com menor sobrevida do enxerto e

do próprio paciente.⁴² Outro estudo de Afonso et. al. corrobora com esses dados, onde foram analisados 152 transplantes isolados de fígado, realizados pela mesma equipe de março de 2003 a novembro de 2007, sendo constatado que quem desenvolveu insuficiência renal grave pós-transplante (creatinina >3 mg / dL ou necessidade de diálise) tiveram índices de sobrevivência precoce e em 1 ano inferiores quando comparados com outros pacientes: 95,29% x 69,69% e 86,95% x 41,66%, respectivamente.⁴⁸

Um estudo italiano analisou seis transplantes combinados, realizados entre janeiro de 1997 e maio de 2003, sugerindo a hipótese formulada de que o transplante simultâneo do fígado protege o enxerto renal de rejeição, fortalecendo ainda mais a conduta de realização de transplantes combinado fígado-rim.⁴⁹

Diante da mudança relativamente recente dos critérios para alocação de transplantes hepáticos em nosso país, reordenando os doentes em lista e propiciando o aumento dos transplantes combinados fígado-rim, um novo grupo de pacientes emerge, tornando necessária a exploração de todas as características que os cercam, com o intuito de aprimorar e otimizar os resultados, visando sempre a melhoria das taxas de morbi-mortalidade. Poucos dados existem em nosso país a cerca desse tema e esse trabalho visa justamente contribuir para explicitar e esmiuçar o perfil dos pacientes submetidos ao transplante combinado fígado-rim.

2. JUSTIFICATIVA

A discrepância entre o número de candidatos a transplante hepático e o de doadores determina que os grupos transplantadores avaliem, de forma contínua, os seus resultados, de modo que se utilize da melhor forma possível os escassos recursos existentes. O transplante combinado fígado-rim é uma terapêutica relativamente recente e inexistem informações do perfil de paciente submetido a este tipo de procedimento em nosso meio. Além disso, não há um consenso sobre as indicações do transplante combinado. Com a introdução do escore MELD para alocação de fígados no Brasil, estima-se que tenha ocorrido um aumento do número de indicações de transplante combinado.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o perfil dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim em um programa de transplante hepático adulto.

3.2. Objetivos Específicos

- Analisar a evolução pós-operatória do TCFR
- Avaliar a sobrevida geral dos pacientes submetidos a TCFR

4 . REFERÊNCIAS

1. Bruce AR.. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: an Update. *Hepatology*. 2009;49:2087-2107.
2. Erlinger S, Benhamou JI, Cirrhosis. Clinical aspects. In: McIntyre N, Benhamu JP, Bircher IAD, Rizzeto M, Rodes O. *Oxford fexfbok of hepatology*. Paris Oxford Medical Press. 1991; cap 71.
3. Nader LA, Mattos AA, Bastos GAN. Burden of liver disease in Brazil. *Liver International*. 2014;34:844:9.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Informe epidemiológico do SUS. CENEPI. 1992;1:81-115.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46:922-938.
6. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion*. 2006; 73:86–93.
7. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet*. 1985;1:1357–1360.
8. Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, Bedossa P, Hamelin B, Terris B, et al. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology*. 1991;13:896–901.
9. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*.1991;325:675–680.
10. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1797–1801.

11. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2001;48:251–259-7.
12. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–66.
13. Arroyo MN, Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. Schiff's Diseases of the Liver 10th Edition, Chapter. 2007; 19:528-567.
14. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55:1–12.
15. Pere Ginès MD, Andrés Cárdenas MD, Arroyo VMD, Rodés JMD. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med*.2004;350:1646-1654.
16. Heuman DM, Abou-Assi SG,Habib A,Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and lowMELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802-810.
17. Ruf AE, KremersWK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336-343.
18. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56:1283-1290.
19. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-1143.
20. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl*. 2007;13:1115-1124.
21. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of

- spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.
22. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54:718–725.
 23. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8.
 24. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-9.
 25. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001;120:726–748.
 26. Gines A, Escorcell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993;105:229–36
 27. Fernandez J, NavasaM, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:818–24.
 28. Kremers W, van IJperen M, Kim R, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology.* 2004;39:764–769.
 29. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:1385–94.
 30. Nguyen GC, Sergev DL, Thuluvath PJ. Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis C among in patients with cirrhosis and sequele of portal hypertension. *ClinGastroenterol Hepatol.* 2007;5:1092–9.
 31. Santiago J. Munoz, MD. The Hepatorenal Syndrome *Med Clin N Am.* 2008, 92: 813–837.

32. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:169-177.
33. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307-13.
34. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Ridow DL, Harren P, et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh Score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients. *Liver Transpl.* 2002;8:278-84.
35. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004; 10:7-15.
36. Vrochides D, Hassanain M, Barkun J, Tchervenkov J, Paraskevas S, Chaudhury P, et al. Association of preoperative parameters with postoperative mortality and long-term survival after liver transplantation. *Can J Surg.* 2011;54:101-6.
37. Sachdev M, Hernandez J, Sharma P, Douglas D, Byrne T, Harrison E, et al. Liver transplantation in the MELD era: A single-center experience. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1070-8.
38. Salvalaggio PR, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. Testing Liver Allocation in São Paulo, Brazil: The Relationship of Model for End-stage Liver Disease Implementation With a Reduction in Waiting-List Mortality.. *Transplantation Proceedings.* 2012; 44:2283–2285.
39. Machado AGS, Fleck AM, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, Brandão, ABM. Impact of MELD score implementation on liver allocation: experience at a Brazilian center. *Annals of Hepatology.* 2013;12:440-447.
40. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-Stage Renal Disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy. *Transplantation.* 2001;72:1934–1939.

41. Jindal RM, Popescu I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Med.* 1995;71:513–524.
42. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002; 35:1179–1185.
43. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation.* 1995;59:361–365.
44. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006; 6:2651–2659.
45. Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New Engl J Med.* 2003;349:931–940.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International.* 2008;73:S53-S68.
47. Davis et al. Pathophysiology of Renal Disease Associated With Liver Disorders: Implications for Liver Transplantation. Part I. Liver Transplantation. *Feb* 2002;8:91-109.
48. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008;40: 808–810.
49. Faenza et. al. Combined Liver-Kidney Transplantation: The Experience of the University of Bologna and the Case of Preoperative Positive Cross-Match. *Transplantation Proceedings.* 2006; 38:1118-1121.

5. ARTIGO

(Editado segundo as normas de publicação da revista Transplantation)

Resultados do Transplante Combinado Fígado-Rim em Pacientes Adultos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre

Jeferson Gass¹, Ajácio Bandeira de Mello Brandão^{1,2}, Caroline Lipnharski³

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

2 Grupo de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Acadêmica de Medicina da UFCSPA.

Dados para correspondência:

Jeferson Gass

Rua Daniel Caspary, 120. CEP 96825-050. Santa Cruz do Sul/RS

Telefone: (5551) 98781174

Email: jefersongass@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A motivação primária para o transplante combinado em pacientes com doença hepática avançada é o potencial impacto negativo da disfunção renal no pós-transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar o perfil dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim em um programa de transplante hepático adulto. **Métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo. O banco de dados do Grupo de Transplantes Hepáticos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil, foi utilizado para construção de duas coortes de pacientes adultos (> 18 anos) transplantados com enxertos de doadores falecidos, entre 01 de janeiro de 1991 e 31 de março de 2013. A primeira coorte foi constituída por pacientes submetidos a TCFR e a segunda composta de pacientes submetidos a transplante isolado de fígado, pareados por data e escore MELD, em uma proporção de 2:1. **Resultados:** Foram incluídos na análise 30 pacientes submetidos a TCFR, que foram comparados a 60 pacientes submetidos a TFI. A principal indicação de transplante hepático foi cirrose pelo vírus da hepatite C, representando mais da metade dos casos (40,0% TCFR vs 71,7% TFI). A principal indicação de transplante renal foi insuficiência renal crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica, associada ou não a *diabetes mellitus* (30%). A maioria dos pacientes eram homens (83,3% TCFR vs 75,0% TFI) e com média de idade entre 50,4±11,9 anos (TCFR) e 55,1±9,8 anos (TFI). A minoria dos pacientes, na inclusão em lista, apresentava estágio “C” da Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP): 23,1% TCFR vs 25,0% TFI. Entretanto, no momento do transplante, mais pacientes foram classificados como CTP “C”: 30,8% dos pacientes do grupo TCFR e 43,3% dos pacientes do grupo TFI. O seguimento médio, em ambos os grupos, foi superior a 72 meses. A sobrevida estimada do grupo TCFR foi 83%, 67%, 62%, 62% no 1º, 3º, 5º e 7º anos, respectivamente, enquanto no grupo TFI a sobrevida foi 83%, 75%, 67%, 65% no 1º, 3º, 5º e 7º anos respectivamente. **Conclusão:** identificamos dados muito semelhantes entre as duas coortes, bem como com os da literatura. Nosso trabalho corrobora a indicação do TCFR como sendo a principal opção terapêutica com vistas curativas aos doentes com hepatopatia crônica e doença renal terminal concomitante.

Palavras-Chaves: Cirrose Hepática. Insuficiência Renal Crônica. Transplante Duplo – Fígado-Rim. Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: The primary motivation for the combined liver-kidney transplantation in patients with advanced liver disease is the potential negative impact of renal dysfunction in liver post-transplant. Evaluate the profile of patients undergoing TCFR in an adult liver transplant program. **Methods:** This was a retrospective cohort study. The database of the Liver Transplant Group of hospital complex of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil, was used for construction of two cohorts of adult patients (18 years >) transplanted with deceased donor grafts, between January 1, 1991 and March 31, 2013. The first cohort was composed of patients undergoing TCFR and the second consisting of patients undergoing liver transplant isolated, matched by date and MELD score, in a ratio of 2:1. **Results:** were included in the analysis 30 patients undergoing TCFR, which were compared to 60 patients undergoing TFI. The main indication for liver transplantation was cirrhosis of hepatitis C virus, representing more than half of the cases (40,0% vs TCFR 71,7% TFI). The main indication of kidney transplant was chronic renal failure secondary to hypertension, associated or not to diabetes mellitus (30,0%). Most of the patients were men (83.3% vs. 75,0% TCFR TFI) and with an average age between 50.4 ± 11.9 years (TCFR) and 55.1 ± 9.8 years (TFI). The minority of patients, at the time of inclusion on the list, featured stage "C" of the CTP score (23.1% TCFR vs 25,0% TFI). However, at the time of the transplant, more patients were classified as "C" CTP: 30,8% of patients from group TCFR and 43,3% of patients from group TFI. The mean follow-up, in both groups, was higher than the 72 months. The estimated survival rate of TCFR group was 83%, 67%, 62%, 62% in the 1st, 3rd, 5th and 7th years, respectively, while TFI group survival was 83%, 75%, 67%, 65% in 1st, 3rd, 5th and 7th years respectively. **Conclusion:** identified very similar data between the two cohorts, and with the literature. Our work confirms the indication of TCFR as the main therapeutic option in order to healing patients with chronic liver disease and kidney disease concomitant terminal.

Keywords: Cirrhosis Of The Liver. Chronic Renal Failure. Double Transplant-Liver-Kidney. Survival analysis.

INTRODUÇÃO

Transplante combinado-fígado rim (TCFR) pode ser o tratamento para pacientes com hepatopatia crônica associada com doença renal, com doenças afetando os dois órgãos como, por exemplo, doença policística ou com doenças hepáticas hereditárias que levem à doença renal crônica, como a hiperoxalúria primária.¹

A creatinina sérica é um dos componentes do *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) score, um robusto preditor de mortalidade em 3 meses de hepatopatas crônicos.² O escore MELD foi introduzido para alocação de enxertos provenientes de doador falecido para transplante hepático em adultos nos Estados Unidos em 2002 e, mais tarde, em outros países, inclusive no Brasil, onde foi implantado em 2006. Os principais objetivos com a introdução do MELD na alocação de enxertos – diminuir a mortalidade em lista de espera sem alterar as taxas de sobrevida depois do transplante – foram atingidos.^{3,4} Porém, nos Estados Unidos, depois da implantação do MELD na alocação de enxertos, também foi observado que muitos fígados estavam sendo direcionados para pacientes com doença hepática de menor gravidade e pior função renal e, também, registrado um aumento significativo no número de TCFR.^{5,6,7} No Brasil, estudo retrospectivo em um único centro, registrou que nos dois anos posteriores à implantação do MELD o número de TCFR duplicou, em relação aos dois anos precedentes.⁸

O TCFR também é ofertado para pacientes com cirrose compensada, mais comumente de origem viral, que necessitam transplante renal por doença renal crônica. O racional é possibilitar o transplante renal e efetuar o transplante hepático sem um grande risco, já que estes pacientes, em algum momento, provavelmente necessitarão receber um enxerto hepático e, se sua hepatopatia estiver muito avançada, o risco do TCFR é maior. Ademais, em pacientes com infecção pelo VHC submetidos a transplante renal, a imunossupressão pode reativar a infecção viral e aumentar o risco de progressão da doença hepática, que pode ser mais rápida e agressiva nessa população, quando comparada a de pacientes imunocompetentes.⁹ No Brasil, cirrose – independentemente de sua etiologia – é uma contraindicação ao transplante renal.¹⁰

O Brasil possui um programa de transplantes de órgãos consolidado, sendo a maioria dos procedimentos custeados pelo Estado, através do Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, o número de doadores falecidos é, ainda, pequeno. No primeiro semestre de 2014, por exemplo, as taxas de doadores por milhão de população (pmp) foram de 8,2 para o fígado e de 21,5 para o rim.¹¹ Portanto, em um cenário de dissociação entre o número de candidatos a transplante hepático ou renal e o número de doadores, é importante que os centros

transplantadores apresentem suas experiências no TCFR de modo a fornecerem subsídios à diretrizes que contemplem as características locais.

O objetivo desse estudo foi revisar a experiência de um centro de transplantes no sul do Brasil com pacientes submetidos a TCFR e compará-lo a um grupo de pacientes submetidos, no mesmo período, a transplante hepático isolado.

PACIENTES E MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte retrospectivo. O banco de dados do Grupo de Transplantes Hepáticos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil, foi utilizado para construção de duas coortes de pacientes adultos (maiores de 18 anos) transplantados com enxertos de doadores falecidos, entre 01 de janeiro de 1991 e 31 de março de 2013. A primeira coorte foi constituída por pacientes submetidos a TCFR e a segunda composta de pacientes submetidos a transplante isolado de fígado, pareados por data e escore MELD, em uma proporção de 2:1.

As indicações de TCRF foram para: a) pacientes com doença hepática crônica (Child-Pugh $\geq 7 - 9$) e/ou com manifestações clínicas de hipertensão portal, com ou sem carcinoma hepatocelular (dentro dos critérios de Milão) e doença renal crônica concomitante classe 4 ou 5 (depuração da creatina endógena [DCE] $< 30 \text{ mL} / 1,732 \text{ m}^2$.¹² b) pacientes com doença renal aguda, incluindo síndrome hepatorenal, definida por creatinina $\geq 2 \text{ mg/dL}$ e em diálise ≥ 8 semanas.⁶ c) pacientes com doença afetando os dois órgãos; d) doença hepática hereditária determinando doença renal crônica; e) cirróticos compensados com doença renal crônica classe 4 ou 5 com indicação de transplante renal.¹²

Foram excluídos da análise pacientes com menos de 18 anos de idade, com dados insuficientes nos prontuários ou submetidos a transplante fígado e rim em momentos distintos.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

As seguintes variáveis do receptores foram analisadas: idade, sexo, cor da pele (categorizada como branca e não branca) e doenças de base, hepática e renal. Os dados relacionados ao fígado foram: presença de cirrose, estágio Child-Turcotte-Pugh (CTP) e escore *Model for End-Stage for Liver Disease* (MELD), calculados na inclusão em lista e no dia do transplante. O escore MELD foi calculado usando-se a fórmula modificada pelo *United Network for Organ Sharing* (UNOS): $\text{MELD} = 3,78 [\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] +$

$11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$. Ademais, registrou-se a presença de carcinoma hepatocelular, de síndrome hepatorenal e a necessidade de diálise pré-transplante. Em relação ao doador, analisaram-se variáveis demográficas (idade e sexo) e tempos de isquemia hepática fria e quente.

As variáveis relacionadas com desfechos pós-transplante combinado foram: dias de permanência em unidade de tratamento intensivo (UTI), necessidade de diálise e esquema imunossupressor.

A sobrevida em ambos grupos de pacientes também foi calculada.

O Comit  de  tica do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre aprovou o presente estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Na quebra de pressupostos gaussianos foi utilizado a mediana e a amplitude interquartil (percentil 25 a percentil 75). As variáveis categóricas foram expressas por contagens e percentuais. Na comparação de variáveis quantitativas utilizamos o teste t de Student ou seu equivalente não-paramétrico (teste U de Mann-Whitney) nas situações de assimetria. Dados categóricos foram comparados pelo teste exato de Fisher. As estimativas de sobrevida foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier com sua significância determinada pelo teste de *log-rank*. Para estimar a magnitude das diferenças na sobrevida utilizamos o *hazard ratio* e seu intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados com o programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Foram incluídos na análise todos os 30 pacientes submetidos a TCFR entre janeiro de 1991 (início das atividades do programa de transplantes) e março de 2013, que foram comparados a 60 pacientes submetidos a transplante de fígado isolado no mesmo período.

O primeiro TCFR em nosso centro foi realizado em 1996. A Tabela 1 mostra as características demográficas dos pacientes submetidos a TCFR, bem como as indicações do transplante combinado e os seus desfechos. Quatro pacientes tinham sido submetidos anteriormente a transplante de fígado, enquanto dois já tinham realizado transplante renal isolado. A principal indicação de transplante hepático nesse grupo foi cirrose pelo vírus da hepatite C, representando quase metade dos casos (40,0%). Por sua vez, a principal indicação

de transplante renal foi insuficiência renal crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica, associada ou não a *diabetes mellitus* (30,0%). Cinco pacientes com cirrose compensada foram submetidos a TCFR em razão da indicação formal de transplante renal por insuficiência renal crônica. Observa-se que nos primeiros 10 anos depois do primeiro TCFR foram realizados nove procedimentos. Depois da introdução do escore MELD como critério de alocação no Brasil, em 2006, foram realizados 25 TCFR nos sete anos seguintes.

As características pré-transplante de ambos grupos estão apresentadas Tabela 2. A maioria dos pacientes eram homens (83,3% TCFR vs 75,0% TFI), com cor da pele branca (80,0% TCFR vs 83,3% TFI) e com média de idade entre $50,4 \pm 11,9$ anos no TCFR e $55,1 \pm 9,8$ anos no TFI. Hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em 14 (46,6%) dos pacientes incluídos para TCFR e em 12 (20,0%) daqueles incluídos para TFI ($p=0,013$). Infecção pelo VHC foi a principal causa da cirrose em ambos os grupos, sendo mais frequente (71,7%) nos pacientes que fizeram TFI, comparativamente aos que fizeram TCFR (40,0%) ($p=0,022$). Carcinoma hepatocelular foi mais frequente nos pacientes listados para TFI do que em pacientes listados para TCFR: 29(48,3%) vs 5(16,7%), respectivamente ($p<0,05$). A minoria dos pacientes, no momento de inclusão em lista, apresentava estágio “C” do escore CTP: (23,1% TCFR vs 25% TFI) ($p=0,87$).

Tabela 1. Indicações de transplantes de fígado e rim (n = 30)

	Idade (anos)	Sexo	Data do TCFR	Indicação do TF	Indicação do TR	Seguimento
1	43	M	1996	Álcool	HAS	Vivo
2	45	M	2000	Colangite Esclerosante Primária	Idiopático	Óbito (causa Indeterminada)
3	54	F	2001	VHC	HAS+DM	Vivo
4	60	M	2001	VHB+VHC	Doença Policística Renal	Óbito (causa Indeterminada)
5	61	F	2004	VHC	Nefropatia Membranosa	Óbito (BCP)
6	60	F	2004	VHC *	Doença Policística Renal	Vivo
7	54	M	2005	VHC	HAS+DM	Vivo
8	68	F	2005	Hemocromatose	Doença Policística Renal ²	Vivo
9	52	M	2005	VHC	Perda do Enxerto	Óbito (causa Indeterminada)
10	45	M	2006	VHC	DM	Óbito (sepse)
11	69	M	2006	VHC *	Nefropatia IgA	Óbito (Linfoma)
12	60	M	2007	VHC	DM	Óbito (Choque Cardiogênico)
13	38	M	2007	Oxalúria	Oxalúria	Óbito (causa Indeterminada)
14	49	M	2007	VHB+VHC *	HAS	Vivo
15	23	M	2007	Oxalúria	Oxalúria	Vivo
16	51	M	2007	Álcool	HAS	Vivo
17	50	M	2008	VHC *	HAS	Vivo
18	52	M	2008	VHC	HAS	Vivo
19	44	M	2008	VHB+VHC	Idiopático	Óbito (sepse)
20	41	M	2008	VHB *	HAS	Vivo
21	53	M	2009	VHC	DM	Vivo
22	25	M	2011	Oxalúria	Oxalúria ²	Óbito (causa Indeterminada)
23	53	M	2011	Cirrose Biliar Secundária ¹	Nefrotoxicidade Tacrolimus	Vivo
24	47	M	2011	Cirrose VHC ¹	Nefrotoxicidade Tacrolimus	Vivo
25	54	M	2012	Álcool	Nefropatia IgA	Vivo
26	53	F	2012	VHC ¹	Idiopático	Óbito (sepse)
27	25	M	2012	Oxalúria	Oxalúria	Vivo
28	60	M	2012	VHC ¹	Nefrotoxicidade Ciclosporina	Vivo
29	53	M	2012	Criptogênica	Idiopático	Vivo
30	71	M	2013	NASH	HAS	Vivo

M: masculino; F: feminino; VHC: Vírus Hepatite C; VHB: Vírus Hepatite B; NASH: *Nonalcoholic steatohepatitis*; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; BCP: broncopneumonia; * Cirrose Compensada
¹Transplante Hepático Isolado prévio ² Transplante Renal Isolado prévio

Entretanto, no momento do transplante, mais pacientes foram classificados como CTP “C”: 43,3% dos pacientes do grupo TFI e 30,8% dos pacientes do grupo TCFR ($p=0,5$). O escore MELD apresentou diferença estatística no momento da inclusão em lista: $23,8 \pm 5,4$ TCFR vs $18,8 \pm 3,6$ TFI ($p<0,001$). No momento do transplante, até mesmo pelo desenho do trabalho, os escores MELD foram semelhantes: $25,1 \pm 4,5$ TCFR vs $23,9 \pm 5,3$ TFI. O tempo de espera em lista não foi, estatisticamente, diferente entre os grupos: 10 (5,8-18,3) meses no TCFR vs 7,0 (4,0-15,5) meses no TFI ($p=0,14$). Nenhum paciente submetido a TFI estava em diálise no momento do transplante, o que ocorreu em 22 (73,4%) dos que fizeram TCFR.

Tabela 2. Características pré-transplante dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim (TCFR) ou transplante de fígado isolado (TFI)

Variáveis	TCFR (n = 30)	TFI (n = 60)	p
Sexo masculino	25(83,3)	45(75,0)	0,43
Idade, anos	$50,4 \pm 11,9$	$55,1 \pm 9,8$	0,071
Peso, Kg	$66,5 \pm 12,7$	$78,8 \pm 14,6$	$<0,001$
Cor da pele branca	24(80)	50(83,3)	0,77
Doenças de base			
Hipertensão Arterial Sistêmica	14 (46,6)	12 (20,0)	0,013
Diabete Mellitus	8 (26,60)	9 (15,0)	0,25
Cirrose	26 (86,6)	60 (100,0)	0,011
Etiologia da cirrose			0,022
VHC	12 (40)	43 (71,7)	
Álcool	4 (13,3)	2 (3,3)	
VHB	2 (6,7)	3 (5,0)	
Hemocromatose	1 (3,3)	3 (5,0)	
NASH	1 (3,3)	2 (3,3)	
Outras	10 (33,3)	7 (11,7)	
Carcinoma Hepatocelular	5 (16,7)	29 (48,3)	0,005
Estágio CTP “C” na inclusão	6 (23,1)	15 (25,0)	0,87
Estágio CTP “C” no transplante	8 (30,8)	26(43,3)	0,50
MELD na inclusão	$23,8 \pm 5,4$	$18,8 \pm 3,6$	$<0,001$
MELD no transplante	$25,1 \pm 4,5$	$23,9 \pm 5,3$	0,29
Tempo em lista, meses	10 (5,8-18,3)	7,0 (4,0-15,5)	0,14
Diálise Pré-Transplante	22 (73,4)	0 (0)	$<0,001$

Os dados são apresentados como contagens (percentual), média $\pm$ desvio padrão ou mediana (P25-P75)

VHC: Vírus Hepatite C; VHB: Vírus Hepatite B; NASH: *Nonalcoholic steatohepatitis*; CTP: *Child-Turcotte-Pugh*; MELD: *Model End-Stage Liver Disease*

A Tabela 3 apresenta as características dos doadores e de dados intra-operatórios, destacando-se a maior presença de trombose portal nos pacientes que fizeram TFI: 14 (23,3%) vs 2 (6,7%) nos que fizeram TCFR ($p=0,078$).

Tabela 3. Variáveis demográficas dos doadores e variáveis cirúrgicas

	Fígado-Rim (n = 30)	Fígado Isolado (n = 60)	p
Sexo masculino	22 (73,3)	41 (68,3)	0,81
Idade, anos	35,9±13,1	39,3±18,5	0,31
CIT liver, minutos	520 (415-690)	400 (301-535)	0,001
WIT liver, minutos	38 (32-40)	36 (30-40)	0,42
Trombose Portal	2 (6,7)	14 (23,3)	0,078

Os dados são apresentados como contagens (percentual), média ± desvio padrão ou mediana (P25-P75). CIT: tempo de isquemia fria. WIT: tempo de isquemia quente

As variáveis pós-operatórias avaliadas estão discriminadas na Tabela 4. Os pacientes submetidos a transplante conjugado fígado-rim apresentaram maior tempo de permanência em leito de UTI após a cirurgia: 6,5 (4,0-9,3) vs 4,0 dias (3,0-5,0) no TFI ($p=0,003$). Da mesma forma, mais pacientes submetidos a TCFR requereram terapia dialítica e por mais tempo comparativamente aos que fizeram TFI: 50,0% vs 6,7%, respectivamente ($p < 0,001$).

Tabela 4. Características Pós-Operatórias

	Fígado-Rim (n = 30)	Fígado Isolado (n = 60)	p
Dias na UTI	6,5(4,0-9,3)	4,0 (3,0-5,0)	0,003
Necessidade de Diálise	15 (50)	4 (6,7)	<0,001
Imunossupressão Tríplice	20 (66,7)	7 (11,7)	<0,001
Re-Transplante de Fígado	2 (6,7)	3 (5)	>0,99
Re-Transplante de Rim	1 (3,34)	-	-
Seguimento, meses	76 (23,6-102,3)	75,3(32,7-82,4)	0,75
Taxa KM de óbito em 5 anos	33%	38%	0,64

Os dados são apresentados como contagens (percentual) ou mediana (P25-P75).

Um paciente do grupo TCFR necessitou de retransplante duplo após 46 meses devido à recidiva da cirrose pelo vírus C e nefrotoxicidade no enxerto renal. Outro paciente desse mesmo grupo precisou de re-transplante de fígado isolado devido à rejeição após 4 meses. Três doentes (5%) dos TFI foram a re-transplante de fígado isolado por recidiva da cirrose pelo VHC.

A maioria dos pacientes do grupo TCFR recebeu imunossupressão tríplice (66,7%), sendo a combinação mais utilizada, Prednisona, Micofenolato e Tacrolimus. No grupo TFI o

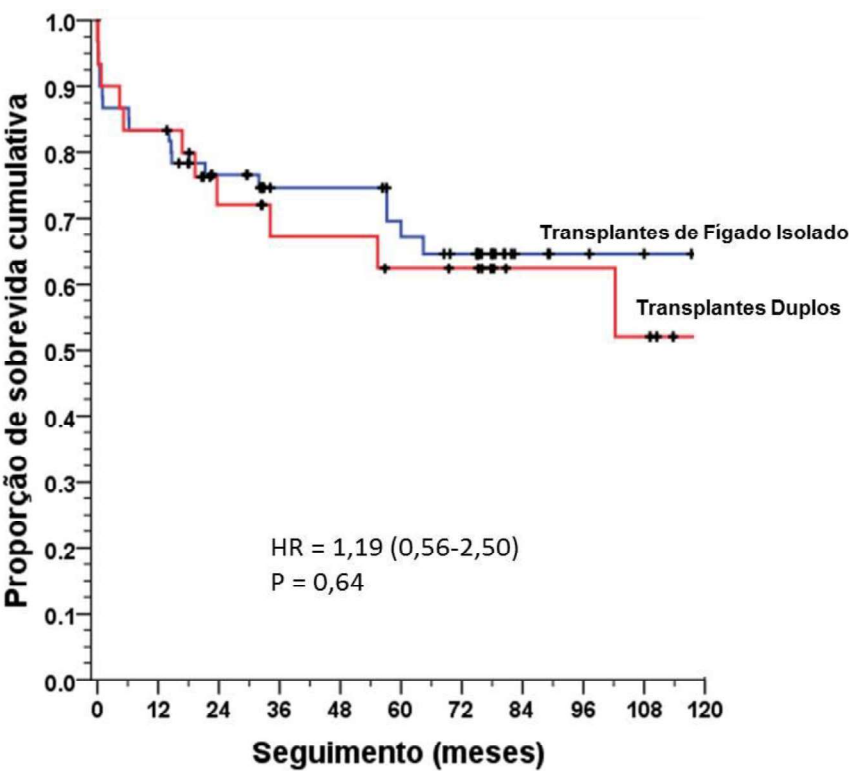
maior índice de imunossupressão foi de terapia dupla (78,3%), sendo a combinação mais comum Prednisona e Ciclofosfamida ($p<0,001$).

SOBREVIDA

O seguimento mediano, em ambos os grupos, foi semelhante: 76,0 (23,6-102,3) meses no TCFR *vs* 75,3 (32,7-82,4) meses no TFI ($p=0,75$). A sobrevida estimada do grupo TCFR foi 83%, 67%, 62%, 62% no 1º, 3º, 5º e 7º anos, respectivamente, enquanto no grupo TFI a sobrevida foi 83%, 75%, 67%, 65% no 1º, 3º, 5º e 7º anos respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos durante o período analisado diferença (Figura 2). No grupo TCFR, cinco pacientes (17%) morreram no primeiro ano: choque cardiogênico trans-operatório ($n=1$), choque séptico ($n=3$), sendo um após retransplante hepático e outro depois de retransplante combinado fígado-rim, e por causa indeterminada ($n=1$); os outros 6 óbitos (10%) foram após um ano da cirurgia: broncopneumonia ($n=1$), linfoma disseminado ($n=1$) e por causas indeterminadas ($n=4$), que foram aqueles pacientes que morreram em outra instituição e que não conseguimos identificar a causa do óbito. No grupo TFI 10 (16,6%) pacientes morreram no primeiro ano: por choque séptico ($n=5$), broncopneumonia ($n=3$), rejeição hepática ($n=2$); outros 9 (15%) pacientes morreram nos anos subsequentes: choque séptico ($n=4$), broncopneumonia ($n=1$) e causas indeterminadas ($n=4$).

A sobrevida do enxerto hepático está representada na Figura 3 e foi semelhante para os dois grupos.

Figura 2. Sobrevida dos transplantes duplos e fígado isolado



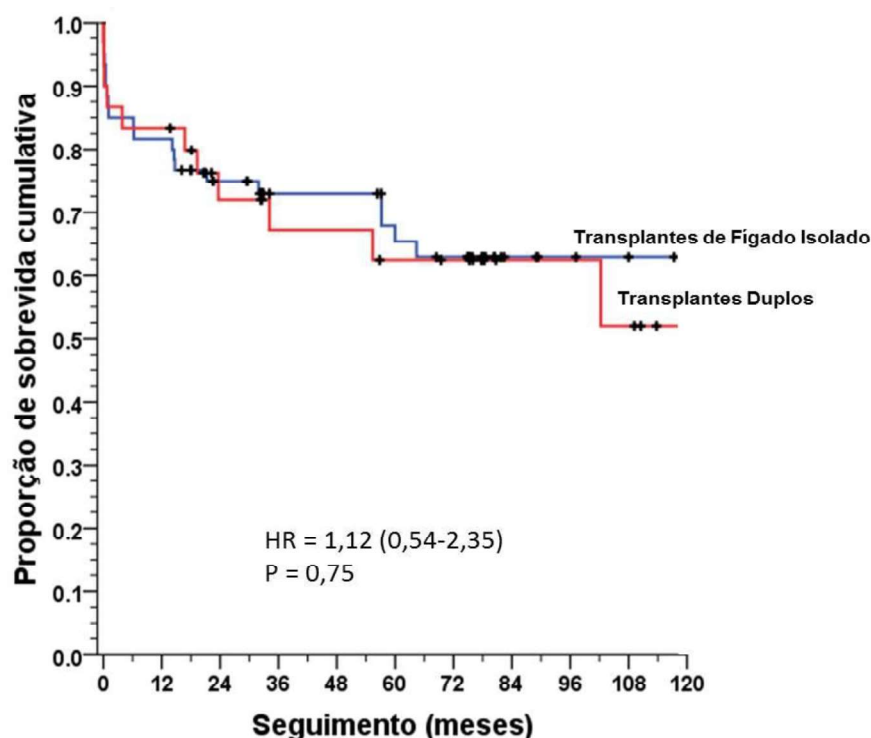
Fígado Isolado

Pac. em risco:	60	50	41	32	32	27	24	10	8	6	5
Taxa KM (%):	100	83	77	75	75	67	65	65	65	65	65

Duplo

Pac. em risco:	30	25	17	14	14	12	11	6	6	5	2
Taxa KM (%):	100	83	72	67	67	62	62	62	62	52	52

Figura 3. Sobrevida do enxerto hepático

**Fígado Isolado**

Pac. em risco:	60	49	40	31	31	26	24	10	8	6	5
Taxa KM (%):	100	82	75	73	73	65	63	63	63	63	63

Duplo

Pac. em risco:	30	25	17	14	14	12	11	6	6	5	2
Taxa KM (%):	100	83	72	67	67	62	62	62	62	52	52

DISCUSSÃO

O presente estudo detalha as principais características e evolução dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim, assumindo uma importância ímpar diante da escassez de dados na literatura a cerca desse tema em nosso meio.

A motivação primária para o transplante combinado em pacientes com doença hepática avançada é o potencial impacto negativo da disfunção renal no pós-transplante hepático. No estudo de Nair et. al. publicado em 2002 ficou demonstrado que o dano renal pré-transplante foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias e 2 anos, sendo que a depuração da creatinina inferior a 40 ml/min foi associado com menor sobrevida do enxerto e do próprio paciente.¹³ Outro estudo de Afonso et. al. corrobora esses dados, onde foram analisados 152 transplantes isolados de fígado, realizados pela mesma equipe de março de

2003 a novembro de 2007, sendo constatado que quem desenvolveu insuficiência renal grave pós-transplante (creatinina >3 mg / dL ou necessidade de diálise) tiveram índices de sobrevivência precoce e em 1 ano inferiores quando comparados com outros pacientes: 95,29% x 69,69% e 86,95% x 41,66%, respectivamente.¹⁴

Já bem documentado e estabelecido o benefício do transplante duplo, especialmente do ponto de vista renal, decidimos pela análise do perfil de pacientes submetidos a TCFR em um Centro Referência de Transplantes do Sul do Brasil, comparando-os com aqueles submetidos a TFI no mesmo período, bem como seus desfechos após a cirurgia, com o intuito de avaliar a eficácia dessa opção terapêutica.

Com a implantação do MELD e a consequente valorização da creatinina em seu escore, o transplante combinado fígado-rim aumentou sua relevância como opção terapêutica para os pacientes com doença hepática e renal em estágios terminais, acarretando no aumento considerável do número de TCFR nos últimos anos. Em nosso trabalho, nos primeiros 10 anos depois do primeiro TCFR foram realizados nove procedimentos. Depois da introdução do escore MELD como critério de alocação no Brasil, em 2006, foram realizados 25 TCFR nos sete anos seguintes. Cinco pacientes submetidos a TCFR apresentavam cirrose compensada, sendo submetidos ao transplante pelo “fator creatinina – MELD”, corroborando com artigos que evidenciam o aumento dos transplantes duplos após a introdução do MELD.^{8,15}

A principal indicação para o transplante hepático, em ambas coortes, foi a infecção crônica pelo vírus da hepatite C, condizente com a alta prevalência do mesmo em nosso meio e semelhante a outros dados na literatura.^{13,16} Em relação a causa renal, as principais indicações foram as doenças crônicas – HAS e DM – levando a insuficiência renal terminal.

Constatamos que os dois grupos tinham praticamente o mesmo percentual de doentes Child C na inclusão em lista: 25,0% TFI vs 23,1% TCFR ($p=0,87$). No momento do transplante, 43,3% da coorte TFI eram child C, enquanto que 30,8% do grupo TCFR tinham essa classificação ($p=0,50$). Apesar de não haver significância estatística, provavelmente pelo ‘n’ reduzido, observamos uma tendência dos pacientes serem submetidos a transplante duplo com melhor função hepática.¹⁶ Se considerarmos que a coorte TCFR teve maior tempo de espera em lista (10 meses vs 7 meses no TFI), $p=0,14$, apesar de não ter significância estatística, e mesmo assim esses pacientes foram transplantados com melhor função hepática, podemos sugerir que os pacientes que aguardam transplante de fígado isolado apresentam doença “borderline” do ponto de vista hepático, possivelmente com complicações que não são consideradas no Child e MELD (p. ex. PBE). Não encontramos dados na literatura que tenham relacionado o momento da inclusão e do transplante. Outro aspecto relevante em

nossos achados, foi a presença de CHC: o grupo TCFR teve 16,7%, enquanto no grupo TFI a presença foi em 48,3%, $p=0,005$. O escore MELD, da mesma forma, foi distinto no momento da inclusão: $23,8\pm5,4$ no TCFR vs $18,8\pm3,6$, $p<0,001$. Tais resultados podem ser explicados pela valorização da elevação da creatinina desde a inclusão em lista, cuja influência obviamente foi maior no grupo TCFR, ao passo que a presença de CHC (a qual foi mais relevante no grupo TFI) aumenta a pontuação no escore MELD gradativamente conforme a permanência em lista de espera.

Inúmeros trabalhos sugerem a importância do transplante duplo fígado-rim, em um mesmo momento, naqueles pacientes candidatos ao transplante hepático com disfunção renal grave, devido às maiores taxas de doença renal em estágio final no pós-transplante, maior mortalidade e diminuição da qualidade de vida.^{13,17,18} Gonwa et. al. mostraram que drogas imunossupressoras tem importante efeito adverso de nefrotoxicidade, sendo responsáveis pela perda de função renal crônica nesses doentes e que nos primeiros 6 meses de transplante hepático isolado o uso desses fármacos pode ser responsável por perdas de até 30% na taxa de filtração renal.¹⁹ Ou seja, pacientes transplantados hepáticos, que tenham já algum comprometimento de funcionamento renal, terão exacerbado esse déficit em virtude dessas drogas nefrotóxicas, favorecendo, portanto, a indicação do transplante conjugado fígado-rim.²⁰

Houve diferenças consideráveis em relação aos desfechos pós-operatórios. O grupo TCFR ficou 6,5 dias na UTI vs 4,0 dias do TFI, $p=0,003$. Tal achado pode ser explicado pela maior complexidade cirúrgica do transplante duplo. Diferença estatisticamente significativa, obviamente, também foi encontrada na necessidade de diálise no pós-operatório imediato: 50,0% TCFR vs 6,7%, $p<0,001$. A terapia de imunossupressão igualmente foi distinta: a maioria dos pacientes TCFR recebeu 3 drogas (66,7%) vs 11,7% TFI, $p<0,001$.

A sobrevida do grupo TCFR foi 83% e 62% no 1º e 5º ano, semelhante ao TFI, onde a sobrevida foi 83% e 67% respectivamente, $p=0,64$. Da mesma forma, a sobrevida do enxerto apresenta resultados sem diferença estatística entre as duas coortes no período relatado: 83% e 62% vs 82% e 65%, $p=0,75$. Tais dados são similares a encontrados em outros trabalhos na literatura. Moreno-Gonzalez et. al. ao analisarem 17 TCFR relataram sobrevida geral de 80% e 60% em 1 e 5 anos.²¹ Schmitt et. al. em seu trabalho descreveram sobrevida de 81% vs 78,8% para transplantados duplo e fígado isolado, em 1 ano, respectivamente.²² O importante artigo de Aguilera et. al. evidenciou taxas de sobrevida geral muito parecidas entre os grupos e as encontradas por nós: 87,5% e 74% para TCFR vs 81% e 75% para TFI, em 1 e 5 anos, respectivamente.¹⁶

Esse estudo, portanto, avalia o perfil dos pacientes submetidos a TCFR, a evolução pós-operatória e a sobrevida geral em comparação a TFI, identificando dados muito semelhantes entre as duas coortes, bem como com os da literatura científica. Dessa forma, nosso trabalho corrobora a indicação do transplante combinado fígado-rim como sendo a principal opção terapêutica com vistas curativas aos doentes com hepatopatia crônica e doença renal terminal concomitante.

REFERÊNCIAS

1. Sanchez EQ, Klintmalm GB. Combined Liver-Kidney Transplantation. In Bursutil RW, Klintmalm GK, editors. Transplantation of the Liver. 2005;54:803-813.
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath R, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-92.
3. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10:7-15.
4. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of the liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;15;169-77.
5. Davis CL, Feng S, Sung R, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: Evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007;7:1702-1709.
6. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-2251.
7. Bloom RD, Bleicher M. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation in the MELD era. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:268-277.
8. Machado AG, Fleck Jr AM, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, Brandão A. Impact of the MELD score implementation on liver allocation: experience at a Brazilian center. *Ann Hepatol* 2013;12:440-447.

9. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:129-133.
10. Goldani JC, Vitola SP, Souza LV, Souza LVB. Transplante Renal. In Garcia CD, Pereira JD, Zago M, Garcia VD. *Manual de Doação e Transplantes*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2013:193-209.
11. Registro Brasileiro de Transplantes. Dados Numéricos da doação de órgãos e Transplantes realizados por estado e instituição no período janeiro/junho–2014. 2014;1-16.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.Suppl.* 2013;3:1-150.
13. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002; 35:1179–1185.
14. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008;40:808–810.
15. Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LBP, D'albuquerque LC. Adoption of meld score increases the number of liver transplant. *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.* 2014;27:201-203.
16. Aguilera V, Ferrer I, Berenguer M, Rivera J, Rubin A, Moya A, Pareja E, Sanchez J, Prieto M, Mir J. Comparison of results of combined liver-kidney transplantation vs. Isolated liver transplantation. *Annals of Hepatology.* 2013; 12:274-281.
17. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:361–365.
18. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006; 6:2651–2659.
19. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-Stage Renal Disease (ESRD) after orthotopic

liver transplantation (OLT_X) using calcineurin-based immunotherapy. *Transplantation*. 2001;72:1934–1939.

20. Jindal RM, Popescu I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Med*. 1995;71:513–524.
21. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JC, Garcia G, Romero CJ, Segurola CL, Sanz RG, Abradelo M, et al. Simultaneous liver-kidney transplant for combined renal and hepatic end-stage disease. *Transplantation Proceedings*. 2003; 35:1863-1865.
22. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, Pruett TL, Northup PG. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the meld era. *Jorunal Compilation*. 2009;22:876-883.

6. CONCLUSÃO

Avaliando o perfil dos pacientes submetidos a transplante combinado fígado-rim e comparando-os com àqueles submetidos a transplante de fígado isolado concluímos existir uma tendência dos pacientes serem submetidos a transplante duplo com melhor função hepática e doença mais compensada.

Os TCFR apresentaram o escore MELD mais elevado no momento da inclusão provavelmente pelo “fator creatinina”, cuja diferença de escore entre os grupos tende a ser desfeita gradativamente conforme a permanência em lista de espera devido o aumento sistemático da pontuação atribuída à presença de CHC (a qual foi mais relevante no grupo TFI).

Concluímos ainda que o grupo TCFR permaneceu mais tempo após o procedimento em leito de UTI, bem como apresentou maior índice de necessidade de diálise. Entretanto, as taxas de sobrevida encontradas entre as duas coortes foram muito semelhantes, comprovando o real benefício do transplante combinado fígado-rim para os pacientes com avançada doença hepática e renal concomitante.

Dados para correspondência:**Jeferson Gass****Rua Daniel Caspary, 120. CEP 96825-050. Santa Cruz do Sul/RS****Telefone: (5551) 98781174****Email: jefersongass@hotmail.com**