



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

# **Transplante Duplo de Fígado e Rim: Relato de Caso e Revisão de Literatura**

Karen Caires Borges

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

B732 Borges, Karen Caires  
Transplante duplo de fígado e rim: relato de caso e revisão  
de literatura/ Karen Caires Borges. – Salvador, 2012.  
51 f.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Margarida Maria Dantas Dutra

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia.  
Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Transplante. 2. Fígado. 3. Rim. I. Dutra, Margarida  
Maria Dantas. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.36



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



# **Transplante Duplo de Fígado e Rim: Relato de Caso e Revisão de Literatura**

Karen Caires Borges

Professor-orientador: Margarida Maria Dantas Dutra

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

# Monografia: **Transplante Duplo de Fígado e Rim: Relato de Caso e Revisão de Literatura**

Karen Caires Borges  
Professor-orientador: Margarida Maria Dantas Dutra

## COMISSÃO EXAMINADORA

### Membros Titulares:

- Margarida Maria Dantas Dutra (Presidente), Coordenadora do Serviço de Nefrologia do Hospital Português (Bahia).
- Paulo Novis Rocha, Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA.
- Jorge Carvalho Guedes, Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA e Coordenador do Internato em Clínica Médica da graduação em Medicina da UFBA.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**  
Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia
- Ambulatório Magalhães Neto

**HOSPITAL PORTUGUÊS – Salvador, Bahia**

- Serviço de Nefrologia

*Ao meu cunhado e amigo, Marcelo,  
grande exemplo de força e dignidade.  
A minha mãe, Dulce, e minha irmã,  
Jeanline, eternos amores da minha  
vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por não me deixar fraquejar mesmo nos momentos mais difíceis, me fazendo confiar na minha capacidade de alcançar os objetivos aparentemente mais longínquos.

A Dr<sup>a</sup> Margarida, por me acolher com tanta doçura ao longo desses 2 anos de elaboração deste trabalho. Levarei sempre comigo não apenas o seu exemplo de profissional extremamente competente e dedicada, mas também o de ser humano ímpar que é.

Ao Dr Jorge Bastos, por ter cedido tão prontamente as imagens que compuseram este trabalho.

À Gerência do Hospital Português, que foi muito solícita ao contribuir com as questões burocráticas da realização desta pesquisa.

À minha família, aqueles a quem sem dúvida devo tudo que sou hoje. Em especial, à minha mãe, Dulcelina, e à minha irmã, Jeanline, as maiores incentivadoras não apenas da minha carreira acadêmica/profissional, mas também da minha felicidade. Vocês são as minhas grandes referências nessa vida! Obrigada por nunca desacreditarem de mim, até quando eu mesma duvidei.

Aos meus amigos da FMB-UFBA, com quem compartilhei momentos únicos de alegria e de angústia ao longo desses 4 anos. Com vocês aprendi muito mais do que a medicina pode ensinar. Juntos superamos mais essa batalha!

A Ramon, por todo amor dedicado a mim e por ter sido tão companheiro durante o árduo período de elaboração desta monografia.

*“Que os vossos esforços desafiem as  
impossibilidades. Lembrai-vos de que as grandes  
coisas do homem foram conquistadas do que  
parecia impossível.”*

*(Charles Chaplin)*



## RESUMO

O fígado e o rim são órgãos nobres na fisiologia humana. Tanto as doenças hepáticas quanto as doenças renais provocam limitações importantes na vida dos pacientes à medida que vão se agravando. Ao estágio terminal, o transplante do órgão é a única alternativa terapêutica eficaz. Até a realização do primeiro transplante duplo de fígado e rim em 1984, pacientes com acometimento simultâneo de ambos os órgãos eram excluídos das filas de espera. O presente trabalho tem o objetivo de relatar o primeiro caso de transplante duplo de fígado e rim realizado na Bahia, em junho de 2009, e levantar os dados mais relevantes da literatura recente a respeito da história dos transplantes, as indicações do transplante combinado de fígado e rim e os resultados já descritos em outras experiências no mundo.

Palavras-chave: transplante simultâneo de fígado e rim, história, indicações, desfecho.

## **ABSTRACT**

Liver and kidney are important organs in human physiology. Both hepatic diseases and renal diseases lead to important limitations in patients' lives while becoming worse. In the end stage diseases, organ transplantation is the only effective therapeutic alternative. At the moment of the first combined liver-kidney transplantation in 1984, patients with simultaneous impairment in both organs were out of the waiting list transplant. The objective of this study is report the first combined liver-kidney transplantation occurred in Bahia, in June 2009, and reviews the most important data in the recent literature about the history of transplantation, indications of combined liver-kidney transplantation and the outcomes have already described in other experiences around the world.

Key-words: combined liver-kidney transplantation, history, indications, outcome.

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fígado na paciente	29
<b>Figura 2:</b> Fígado da paciente visão frontal	29
<b>Figura 3:</b> Fígado da paciente visão dorsal	29
<b>Figura 4:</b> Enxerto de fígado na paciente	30
<b>Figura 5:</b> Algoritmo de indicação CLKT/transplante isolado de rim na doença renal	40

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>4 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA</b>	<b>18</b>
<b>5 RELATO DO CASO</b>	<b>25</b>
<b>5.1 DADOS DO CASO</b>	<b>25</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>31</b>
<b>6.1 INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE DUPLO DE FÍGADO E RIM</b>	<b>31</b>
<b>6.1.1 Controvérsias</b>	<b>32</b>
<i>6.1.1.1 Determinação do grau de insuficiência renal e/ou hepática</i>	<i>32</i>
<i>6.1.1.2 Determinação da irreversibilidade da falência renal no contexto do transplante hepático</i>	<i>33</i>
6.1.1.2.1 Síndrome Hepatorrenal	33
6.1.1.2.2 Doença Renal Primária	34
6.1.1.2.3 Doença Policística	35
6.1.1.2.4 Toxicidade por inibidores da calcineurina	35
6.1.1.2.5 Hiperoxalúria Primária Tipo I	35
<i>6.1.1.3 O impacto do escore MELD na realização de transplantes combinados de fígado e rim</i>	<i>36</i>
<b>6.1.2 Avaliação das indicações do CLKT para pacientes cirróticos com comprometimento renal</b>	<b>38</b>
<b>6.1.3 Avaliação das indicações do CLKT para pacientes em estágio terminal de doença renal e comprometimento hepático</b>	<b>40</b>
<b>6.2 RESULTADOS DO PÓS-TRANSPLANTE DUPLO DE FÍGADO E RIM</b>	<b>41</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>44</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 2 – Autorização da gerência técnica do Hospital Português</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O fígado e o rim são órgãos nobres na fisiologia humana. O fígado funciona como uma estação no caminho entre a circulação esplâncnica e a sistêmica. Ele mantém a homeostasia metabólica do corpo, processando proteínas, lipídios, carboidratos e vitaminas; sintetizando proteínas plasmáticas e degradando substâncias tóxicas. O rim, por sua vez, excreta os produtos tóxicos do metabolismo, regula precisamente o equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico do organismo, e age como um órgão endócrino, secretando hormônios como eritropoetina, renina e prostaglandinas (1).

Sendo assim, tanto as doenças hepáticas quanto as doenças renais têm conseqüências de longo alcance e, portanto, podem submeter o enfermo a uma qualidade de vida limitada à medida que vão se agravando. Ao estágio terminal das doenças do fígado e do rim – doença hepática aguda ou crônica em fase terminal e insuficiência renal crônica em fase terminal – o transplante do órgão, além de indicado, torna-se a alternativa terapêutica mais eficaz e a que promete melhor expectativa de vida para os doentes (2,3).

Infelizmente, nem todos os pacientes podem ser beneficiados pelo transplante. Além dos já conhecidos problemas com a disponibilidade de órgãos para doação e com a captação deficiente dos órgãos após o diagnóstico de morte encefálica, existem as restrições relacionadas às condições de saúde do próprio candidato a receptor.

O transplante de fígado, por exemplo, está contra-indicado nos casos de tumor primário de grande tamanho ou múltiplo, no tumor metastático com doença

exclusiva do fígado e em casos de co-morbidades em outros órgãos não relacionadas à hepatopatia de base, como na doença pulmonar crônica avançada, na insuficiência cardíaca e na insuficiência renal (3).

Já o transplante renal tem, como contra-indicações consideradas absolutas, a presença de neoplasias malignas (ou já tratadas com menos de 2 anos de seguimento), pacientes portadores de doença pulmonar crônica avançada, doença cardíaca ou vasculopatia periférica graves e pacientes com doença hepática progressiva (2,4).

Não é incomum, entretanto, pacientes apresentarem ambas as co-morbidades renal e hepática, pois além de poderem se combinar ao acaso há, ainda, doenças que comprometem o fígado e o rim concomitantemente. É exatamente neste espectro que se enquadra o presente caso a ser relatado, no qual a doença de base é a doença policística autossômica dominante. Para tais situações, a realização do transplante duplo de fígado e rim aponta como uma possibilidade terapêutica eficaz, de forma a resolver, num só tempo cirúrgico, ambos os problemas (3).

Atualmente realizados quase que rotineiramente, as primeiras tentativas de transplantes de órgãos sólidos começaram nas primeiras décadas do século XX e passaram por um longo período experimental até se fixarem como técnicas seguras. O primeiro transplante de um órgão vital não regenerativo foi o transplante de rim efetuado pela equipe de David M. Hume e Joseph Murray na cidade de Boston, em 1954 (4). Já a primeira tentativa de transplante de fígado em humanos foi realizada mais de 10 anos após, em 1963, por Thomas Starzl nos Estados Unidos, em Denver, Colorado (5).

Desde o primeiro transplante combinado, realizado em 1983, muitos centros têm desenvolvido e estendido esta técnica com bons resultados a longo prazo. Um estudo realizado no Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes, França, entre julho de 1991 a outubro de 2006 acompanhou 26 pacientes após a realização do transplante combinado de fígado e rim. Os resultados demonstraram excelentes resultados a longo prazo, com morbi-mortalidade aceitável e apenas 1 caso de perda do rim transplantado 12 anos após (6).

O número de transplantes combinados tem aumentado, mas as indicações para a cirurgia ainda não estão claramente definidas (6). Diante desse cenário, estudar o transplante de fígado e rim torna-se relevante para demonstrar a viabilidade do procedimento, que vem a representar uma nova chance para pacientes que até pouco tempo estavam excluídos das listas de transplantes.

## 2 OBJETIVOS

1. Relatar o primeiro caso de transplante duplo de fígado e rim do estado da Bahia, em junho de 2009, realizado em uma paciente portadora de doença policística hepática e renal.
2. Revisar a literatura sob os seguintes aspectos:
  - a. História dos transplantes,
  - b. Indicações do transplante duplo de fígado e rim e suas controvérsias,
  - c. Resultados do procedimento já demonstrados em outros centros.



### **3 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema, tendo como motivação o relato de um caso acontecido em junho de 2009 no Hospital Português, Salvador, Bahia e suas particularidades.

Foi feita uma pesquisa ampla em bibliotecas eletrônicas com seleção dos artigos mais relevantes em torno da história dos transplantes, das indicações do transplante duplo de fígado e rim e dos resultados já obtidos em outros centros ao redor do mundo.

Foi obtido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – vide Anexo 1) previamente discutido com a paciente em questão, ao qual se seguiu uma entrevista minuciosa. Com o TCLE, foi realizado levantamento dos dados do prontuário no Hospital Português e no Ambulatório Magalhães Neto (C-HUPES) e a descrição dos mesmos.

Finalmente, foi requerido frente à Gerência Técnica do Hospital Português um documento de autorização para a divulgação dos resultados (vide Anexos 2) conforme orientações do CONEP para transplantes realizados por instituições por este Conselho previamente credenciadas e em situação regular com as suas exigências.

## 4 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

Até o início da década de 50 do século XX, a substituição de um órgão irreversivelmente lesado em humanos como terapia eficiente era considerada um sonho. A notícia de um diagnóstico de insuficiência hepática ou renal, por exemplo, era como uma sentença de morte para quem a recebia(7). Embora pesquisas com animais e até mesmo tentativas em humanos já houvessem ocorrido esporadicamente na primeira metade daquele século(8), as iniciativas experimentais emperravam em duas limitações básicas: a técnica cirúrgica e a rejeição do enxerto(9).

Os primeiros experimentos em animais demonstraram algum resultado no início dos anos 1900, com as participações fundamentais de Emmerich Ullman e Alexis Carrel. Coube a Ullman a primeira cirurgia de transplante de órgão (um rim) em um modelo canino em 1902(10), mas foram as experiências de Carrel com enxertos vasculares as mais reveladoras para aquela época. O médico francês desenvolveu uma nova técnica de suturas vasculares denominada anastomose por triangulação, utilizada amplamente até os dias atuais (e não apenas em transplantes) e que lhe rendeu o prêmio Nobel de Medicina em 1912. Também realizando transplantes renais em cães, ele observou, ainda, que autoenxertos e aloenxertos tinham tempo de sobrevivência diferentes(8): os aloenxertos só funcionavam poucos dias e eram perdidos mediante “uma intensa reação local não supurativa”(10), que não compreendia nem um processo infeccioso, nem um infarto. Carrel não concebeu o conceito em si, mas tinha acabado de identificar um dos pontos fundamentais para a evolução dos transplantes: a rejeição ao enxerto.

A compreensão desse processo veio algum tempo depois, atrelada a experimentos com enxertos de pele. Os primeiros relatos datam de 1932, quando E.

C. Padgett usou enxertos de pele de familiares e de doadores não-relacionados para tratar pacientes com áreas muito extensas de queimaduras graves. Os enxertos duraram apenas o suficiente para salvar essas vidas, mas permitiram uma observação importante: enxertos de parentes duraram mais tempo do que os de não-relacionados. Isso ficou ainda mais evidente quando, em 1937, J. B. Brown constatou que enxertos advindos de gêmeos idênticos duravam permanentemente, mas foram T. Gibson e P. B. Medawar que descreveram o fenômeno como um processo alérgico ou imunológico e potencialmente manipulável(11).

A partir das contribuições de Carrel e dos experimentos com enxertos de pele, a história dos transplantes é marcada por um longo período de tentativas frustradas até o relato do primeiro caso bem sucedido em ser humano. Pertencem ao Dr Joseph Murray e sua equipe os créditos pelo primeiro transplante de órgão sólido bem sucedido a longo prazo. Tal cirurgia foi realizada em dezembro de 1954, na cidade de Boston. Nesta ocasião, um paciente de 24 anos de idade com doença renal em estágio terminal recebeu um rim de seu irmão gêmeo idêntico. Driblada a rejeição do enxerto – ainda um dos maiores empecilhos aos transplantes naquela época – o paciente manteve boa função renal até a sua morte oito anos após o procedimento por falência cardíaca(12).

Apesar dos resultados animadores demonstrados em Boston, o transplante inter-vivos com gêmeos idênticos como doadores não era uma alternativa viável para outros órgãos como fígado e coração, além de não contemplar a maioria dos casos de pacientes em estágio terminal de doença renal. Ainda eram necessários estudos considerando doadores não-idênticos para que os transplantes se tornassem uma esperança concreta no tratamento de pacientes com falência de órgãos vitais e os estudos em curso até então não apresentavam bons resultados.

Em uma publicação de 1955, David Hume e colaboradores relataram suas experiências com 9 casos de homotransplantes de rim em pacientes graves com doença renal em estágio terminal. Dentre as conclusões do seu trabalho, Hume chegou a afirmar que o homotransplante renal não tinha lugar no tratamento de pacientes humanos até aquele momento(13). Admitiu, entretanto, que os experimentos com animais poderiam ajudar a elucidar os problemas com a rejeição dos aloenxertos, uma vez que seus estudos demonstraram que a rejeição em humanos ocorria de modo diferente da observada em cachorros, com um tempo de sobrevivência e funcionalidade do enxerto maior do que o observado em qualquer outro animal experimental.

Os resultados de Hume não desestimularam a comunidade científica e, em 1959, o que parecia impossível se tornou real: a confirmação de dois transplantes bem sucedidos realizados com aloenxertos(12). O primeiro deles – entre gêmeos dizigóticos – também foi executado por Dr Joseph Murray e sua equipe na cidade de Boston, em 24 de janeiro daquele ano(14). Ele e seus colaboradores transplantaram o rim de um doador vivo a seu gêmeo não-idêntico – previamente submetido à irradiação de todo o seu corpo com 450-Rad(12,14) com a intenção de minorar os efeitos imunológicos associados ao processo de rejeição. Este paciente sobreviveu por mais de 2 décadas após o transplante e o sucesso da nova terapia imunossupressora impulsionou cirurgias em todo o mundo: 4 anos após, já eram 6 os sobreviventes de transplante de rim no mundo submetidos previamente a doses sub-letais de irradiação(14).

Superadas as barreiras da técnica cirúrgica, a evolução no campo dos transplantes, a partir de então, atrelou-se ao desenvolvimento de novos métodos de imunossupressão mais seguros e previsíveis que a irradiação com Raios-X. Com

isso, inaugurou-se um novo momento na história dos transplantes: a era dos imunossuppressores farmacológicos(12). Foi neste contexto que a 6-Mercaptopurina alcançou um destaque importante. Inicialmente sintetizada para o tratamento de câncer, testes realizados em coelhos demonstraram que a nova droga era capaz de induzir tolerância imunológica a antígenos administrados concomitantemente a ela(14). Isso levou, logo em seguida, à hipótese de a droga ser usada em modelos experimentais de transplantes.

Os resultados encontrados usando a 6-mercaptopurina em procedimentos com cães – inicialmente inaugurados por Roy Calne (Londres) e seguidos por Jim Pierce (Minnesota, USA) e Charles Vukowski (Virginia, USA) – foram encorajadores(14). Já no verão de 1960, a 6-Mercaptopurina foi usada naquele que provavelmente foi o primeiro relato de uso bem sucedido de imunossupressão farmacológica, revertendo o processo de rejeição instalado 2 meses após a cirurgia de transplante de rim em mulher de 26 anos, em Paris(12). Com o uso da 6-Mercaptopurina, a melhora nas taxas de sobrevivência de aloenxertos foi rápida e dramática(14).

Pouco tempo depois, os glicocorticóides foram introduzidos com sucesso por Willard Goodwin para reverter um caso de rejeição e passaram a ser usados como droga adjuvante a partir de então(12,14). A azatioprina, um derivado da 6-mercaptopurina, também começou a ser usada, demonstrou possuir um índice terapêutico melhor e consolidou-se como medicamento de escolha para imunossupressão pós-transplante por um longo período(14). O uso dessa mesma droga permitiu que, em abril de 1962, fosse relatado o primeiro caso bem sucedido de transplante com aloenxerto de rim cadavérico não-relacionado do mundo(11). Esse paciente sobreviveu por mais de um ano após a cirurgia e, mais uma vez, o

procedimento havia sido realizado pelo Dr Murray e sua equipe. Mais uma etapa importante da história dos transplantes parecia ter sido superada.

Em 1965, a taxa de sobrevivência de aloenxertos renais superior a 1 ano era de 80% e a de rins de cadáver era de 65%(8,11,14). O próximo passo, agora, era alcançar resultados semelhantes para outros órgãos além do rim. O próximo órgão a ser transplantado com sucesso foi o fígado. Simultaneamente, perseguindo lógicas diferentes e totalmente inconscientes dos trabalhos um do outro, Francis Moore (em Boston) e Thomas Starzl (em Denver) estavam desenvolvendo em um modelo canino a técnica cirúrgica para transplante ortotópico de fígado(15). Nessa corrida, Starzl saiu na frente e, em 1º de março de 1963, realizou a primeira cirurgia de transplante de fígado em um humano – uma menina de 3 anos de idade portadora de atresia de vias biliares(15,16). A tentativa, entretanto, foi frustrada e a paciente morreu de uma hemorragia incontrolável(15).

Após novas tentativas frustradas desde 1963, Starlz finalmente conseguiu realizar o primeiro transplante hepático bem sucedido do mundo (com sobrevida maior que um ano) em 23 de julho de 1967, em uma menina de 1 anos e meio de idade e portadora de hepatoma(9). A paciente faleceu 13 meses após a cirurgia devido a metástases da doença original, mas o cirurgião finalmente conseguiu provar que o transplante de fígado poderia ser viável. Ao final daquele mesmo ano, Starzl já divulgava os resultados dos 4 primeiros sobreviventes(16) e, por quase 15 anos, ele e Roy Calne (em Cambridge, Inglaterra) realizaram a maioria dos transplantes de fígado em humanos do mundo(11).

Pouco tempo depois, os transplantes de coração, pâncreas e pulmão também se tornaram realidade. Fato que merece destaque devido ao impacto que teve na

mídia daquela época é o primeiro transplante de coração em um humano do mundo, realizado por C. N. Bernard na África do Sul, ainda em 1967(11).

A história dos transplantes no Brasil tem início em 1965, quando Geraldo de Campos Freire e Emil Sabbaga realizaram com sucesso o primeiro transplante renal no país, no Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O primeiro transplante com doador falecido foi realizado pouco tempo depois, em 1967, pela equipe de Aureo José Ciconelli, no Hospital das Clínicas do Hospital da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP)(17).

O primeiro transplante hepático bem sucedido realizado na América Latina aconteceu no Brasil, no HC-FMUSP, em 1º de setembro de 1985, pela equipe do Dr. Silvano Raia. Tratava-se de uma mulher de 20 anos, que faleceu 13 meses após o procedimento devido à recidiva do tumor primário de fígado. Pouco depois, em 1988, o mesmo grupo foi responsável pelo transplante hepático inter-vivos do mundo empregando doador relacionado(3).

O primeiro transplante de rim a ser realizado na Bahia (e também um dos primeiros do Norte/Nordeste do Brasil) aconteceu em 1980, no Hospital Português. O primeiro transplante hepático, entretanto, só veio a ocorrer neste estado vinte anos depois, em 2001, também no Hospital Português, pela equipe do Dr. Jorge Bastos(18). Já o primeiro transplante duplo da Bahia aconteceu em julho de 2009, também no Hospital Português, quando foram implantados um novo fígado e um novo rim em uma paciente de 44 anos(19).

Atualmente, com o arsenal de imunossuppressores farmacológicos existentes no mercado e a boa técnica cirúrgica alcançada, o maior problema existente relacionado ao transplante de órgãos como terapia eficiente associa-se a um desequilíbrio gritante entre a quantidade de pessoas nas filas de espera e a

disponibilidade de órgãos para doação. Problema, este, que perpassa por questões sociais, políticas, econômicas e culturais de populações e governos que ainda não compreenderam a real dimensão que os programas de transplante significam.



## **5 RELATO DO CASO**

A doença renal autossômica dominante é uma desordem sistêmica com manifestações císticas que comprometem principalmente o rim, mas podem acometer, também, fígado, pâncreas, vesículas seminais e meninges. Manifestações não císticas também podem comprometer os tecidos vascular, cardíaco e conjuntivo. Além disso, existe também uma forma geneticamente distinta de doença hepática policística dominante autossômica sem envolvimento do rim (20).

Cistos hepáticos são as manifestações extrarrenais mais comuns(20) e desenvolvem-se em mais de 80% dos casos de pacientes com doença renal policística autossômica dominante. Os cistos são usualmente maiores em mulheres do que em homens. Nos EUA, a doença afeta aproximadamente 300.000 a 600.000 indivíduos de ambos os sexos e sem predileção racial. A mutação tem penetrância completa, com 50% de chance de herança do gene mutante para filhos de um pai afetado(21).

De acordo com o grau de acometimento, a doença policística pode levar à insuficiência de ambos os órgãos. Dentro deste contexto, o transplante duplo de fígado e rim tem despontado mundialmente como alternativa terapêutica para esses casos. O presente relato refere-se à primeira experiência de transplante duplo de fígado e rim realizado no estado da Bahia, no ano de 2009, no Hospital Português.

### **5.1 DADOS DO CASO**

Paciente do sexo feminino, 47 anos de idade, parda, natural e procedente de Curaçá, Bahia. Em 2005, a paciente começou a notar aumento progressivo do volume abdominal com presença de massa palpável, de consistência endurecida e indolor em hipocôndrio esquerdo. Após investigação com ultrassonografia de abdome total, foi diagnosticada com doença policística de fígado e rim. O exame,

realizado em 3 de junho de 2005, identificou: (a) fígado aumentado de volume, com extensão desde a fossa ilíaca direita até diafragma (elevando este até a região mamária) e tocando o baço à esquerda; (b) fígado apresentando incontáveis cistos de vários tamanhos, alterando totalmente a estrutura do órgão e impossibilitando visualização das veias supra-hepáticas e do sistema porta, bem como das vias biliares intra-hepáticas; (c) rins com perda da estrutura habitual, aumentados de volume, estendendo-se até região de fossas ilíacas e com incontáveis cistos de vários tamanhos.

Após o diagnóstico, a paciente evoluiu com aumento progressivo do volume abdominal e crescimento de massas de características semelhantes em ambos os hipocôndrios. Em 2007, notou aumento mais pronunciado do abdome, associado a grande perda ponderal (maior que 10kg em 3 anos) e dificuldade respiratória. Uma tomografia computadorizada de abdome realizada em 16 de maio de 2008 identificou, além de rins e fígado policísticos, útero aumentado de volume decorrente da presença de miomatose uterina.

Foi encaminhada pelo médico de sua região para o Ambulatório Magalhães Neto – Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (AMN-CHUPES) e admitida no setor de hepatologia em 26 de janeiro de 2009. Após avaliação inicial, foi solicitado internamento hospitalar para melhor investigação da possibilidade de indicação cirúrgica.

Os exames da admissão no Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) revelavam pressão arterial de 150x100mmHg, frequência cardíaca de 84bpm, frequência respiratória de 28ipm, massa de 62,9kg. Apresentava-se em regular estado geral, estado nutricional ruim, descorada (+/4+), hidratada, eupnéica, anictérica. O exame físico evidenciava abdome indolor à palpação, globoso às

custas de: (a) massa de consistência endurecida, contorno irregular e superfície nodular em hipocôndrio esquerdo alcançando 16cm abaixo do rebordo costal esquerdo; (b) massa de características semelhantes ocupando região epigástrica e hipocôndrio direito, estendendo-se até a pelve; (c) massa pélvica, aparentemente sem relação de continuidade com as descritas anteriormente, chegando a cerca de 5cm abaixo da cicatriz umbilical. Apresentava, ainda, edema de membros inferiores até joelhos, com presença do sinal do cacifo. Exames laboratoriais realizados em 28 de janeiro de 2009 demonstravam hemoglobina (Hb) 8,5g/dL; leucócitos 5300/mm<sup>3</sup>; plaquetas 254000/mm<sup>3</sup>; AST 12U/L; ALT 21U/L; fosfatase alcalina (FA) 94U/L; bilirrubinas totais 0,52mg/dL; Uréia (Ur) 74mg/dL; Creatinina (Cr) 3,1mg/dL.

Em 11 de fevereiro de 2009 foi indicada a histerectomia e cirurgia de destelhamento hepático, seguido de transplante hepático e renal. A paciente permaneceu internada no HUPES até que em 2 de março de 2009 foi realizada a histerectomia abdominal seguida de exérese de cistos hepáticos. A paciente teve alta no dia 23 de março de 2009, com os seguintes resultados de exames laboratoriais (realizados no dia 21 de março): Hb 7,3mg/dL; Ht 21,8%; Hemácias 2,8milhões; leucócitos 10100/mm<sup>3</sup>; plaquetas 354000/mm<sup>3</sup>; proteínas totais 5,6g/dL (VR 6,4 a 8,2); albumina 2,5g/dL (VR 3,5-5,5); TP 47%; GGT 337U/L; FA 174U/L; Ur 84U/L; Cr 2,5mg/dL; AST 18U/L; ALT 8U/L; bilirrubinas totais 1,3mg/dL; bilirrubina direta 0,2mg/dL; bilirrubina indireta 1,1mg/dL. No dia 29 de abril de 2009, entretanto, houve necessidade de novo internamento no Complexo HUPES para realização de uma paracentese de alívio, tendo sido drenado 4000mL de líquido ascítico. Nesta ocasião também foi necessário realizar reposição endovenosa de albumina.

Aproximadamente três meses após entrar na fila do transplante de fígado e rim, a paciente deu entrada no Hospital Português, sendo admitida com os seguintes

valores de exames laboratoriais: Cr 4,8mg/dL; AST 65U/L; ALT 34U/L; FA 256U/L; Gama Glutamil Transferase (GGT) 210U/L; Hb 9,1g/dL.

A paciente realizou transplante duplo de fígado e rim no dia 17 de junho de 2009, tendo sido doadora uma mulher de 56 anos de idade, com diagnóstico de morte encefálica em 11 de junho de 2009 por hemorragia subaracnoidea pós-cirurgia neurológica por adenoma de hipófise. Imediatamente após o procedimento, a paciente iniciou esquema de imunossupressão com Micofenolato Mofetil, Tacrolimo, Hidrocortisona. Após o procedimento, foram registrados os seguintes valores de exames laboratoriais: AST 14U/L; ALT 13U/L; FA 150U/L; Gama Glutamil Transferase (GGT) 239U/L.

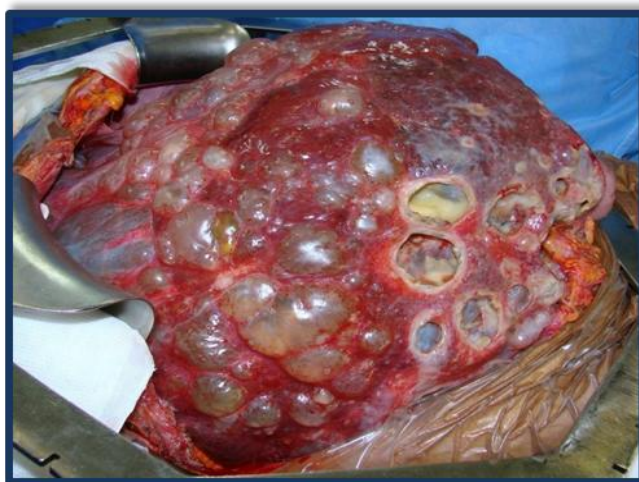
Após 24h do procedimento, evoluiu com instabilidade hemodinâmica secundária a choque hipovolêmico por hemorragia. Foi submetida a uma laparotomia exploradora que identificou e corrigiu sítio hemorrágico em veia cava. No dia 21 de junho, 5º dia pós-operatório, cursou com quadro de insuficiência respiratória, associado a leucograma com 20000/mm<sup>3</sup> e febre, evidenciando quadro de sepse respiratória. Introduzido esquema de antibiótico de amplo espectro com Meronem (meropenem), Targocid (teicoplanina) e Zoltec (fluconazol).

No dia 22 de junho, apresentou instabilidade hemodinâmica, associada a piora súbita e progressiva da função renal e fístula urinária. Foi feita uma reabordagem cirúrgica para reimplante de ureter e indicada hemodiálise. No dia 25 de junho, apresentou melhora do quadro infeccioso, com leucograma de 11.300/mm<sup>3</sup> e ausência de febre. As enzimas hepáticas normalizaram-se, seguidas da normalização da função renal no dia 11 de julho.

A paciente recebeu alta no dia 14 de agosto de 2009 com os seguintes resultados de exames laboratoriais: hemoglobina 10,2g/dL; hematócrito 31,8%;

plaquetas 215000/mm<sup>3</sup>; creatinina 0,9mg/dL; ureia 90mg/dL; AST 65U/L; AST 84U/L; albumina 2,6g/dL; bilirrubinas totais 0,6mg/dL; bilirrubina conjugada 0,3mg/dL; bilirrubina não conjugada 0,3mg/dL; GGT 211U/L; FA 259U/L.

Mantém uso atualmente das seguintes medicações: micofenolato sódico 360mg a cada 12h, prednisona 5mg/dia, tacrolimo 3mg/dia, anlodipino 50mg/dia, losartana 10mg/dia. A boa funcionalidade dos enxertos é evidenciada pelos exames laboratoriais atuais: hemoglobina 13,6g/dL; hematócrito 40,8%; creatinina 1,1mg/dL; ALT 16U/L; AST 25U/L; GGT 45U/L; fosfatase alcalina 64U/L; bilirrubinas totais 0,7mg/dL; albumina 3,9g/dL; glicemia 76mg/dL. O sucesso do procedimento é evidente ao se observar o impacto que o transplante duplo promoveu na melhora da qualidade de vida da paciente.



**Figura 1 - Fígado na paciente**



**Figura 2 - Fígado visão frontal**



**Figura 3 - Fígado visão dorsal**



**Figura 4 - Enxerto hepático na paciente**

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE DUPLO DE FÍGADO E RIM**

A ocorrência de falência renal no curso de uma doença do fígado pode decorrer de uma isquemia renal induzida pela hepatopatia – como na Síndrome Hepatorrenal – e/ou a processos que causam doença em ambos os órgãos – como infecções pelos vírus B e C da hepatite, a deficiência de alfa-1 antitripsina(22), doença policística, hiperoxalúria primária tipo I e amiloidose(23).

Antes da década de 80 do século XX, pacientes que apresentavam um quadro de falência renal associado a uma doença hepática em estágio terminal eram excluídos da fila de transplante de fígado(24). A partir de 1984, quando Margreiter e colaboradores realizaram o primeiro transplante concomitante de fígado e rim (combined liver-kidney transplantation – CLKT) no mundo, a insuficiência renal deixou de ser considerada uma contraindicação ao transplante hepático(23,24,25).

Sendo assim, o número de transplantes combinados vem aumentando em todo o mundo. Dados consistentes já demonstram um aumento absoluto e proporcional dos CLKT comparados aos transplantes isolados de fígado nos EUA(25). Entretanto, por ser uma proposta terapêutica relativamente recente, o seu uso em larga escala ainda é limitado e as suas indicações geram polêmicas(23).

Após bem estabelecida a técnica cirúrgica, o transplante concomitante de fígado e rim deveria ser idealmente o procedimento de escolha para pacientes que possuem uma doença em estágio terminal de ambos os órgãos. A razão principal para se propor o transplante duplo em pacientes com cirrose e falência renal reside no impacto negativo que a insuficiência renal tem em pacientes submetidos a

transplante isolado de fígado(26,27). Resultados de vários estudos mostram que a insuficiência renal em pacientes com doença crônica do fígado está associada com alta mortalidade e alta morbidade depois do transplante isolado(27).

Ao mesmo tempo, a ocorrência de insuficiência renal antes e depois de transplantes ortotópicos de fígado está aumentando tanto em frequência como em duração. Isso se deve especialmente a: (a) maior sobrevivência de pacientes muito doentes com insuficiência hepática devido ao aprimoramento das técnicas clínicas; (b) a espera cada vez maior por um transplante hepático que prolonga a isquemia renal induzida pela insuficiência hepática; (c) a necessidade contínua de inibidores da calcineurina pós-transplante hepático(28).

Apesar de todos esses indicadores da importância do transplante duplo como alternativa promissora para pacientes que até pouco tempo tinham pouca chance de sobrevivência, a determinação exata das indicações para o transplante simultâneo de fígado e rim é assunto bastante controverso.

### **6.1.1 Controvérsias**

Algumas questões que permanecem controversas na indicação de um transplante duplo de fígado e rim – como a dúvida quanto à irreversibilidade da injúria renal, por exemplo – tem peso importante na tomada de decisão por um transplante de fígado isolado ou um transplante combinado.

#### *6.1.1.1 Determinação do grau de insuficiência renal e/ou hepática*

A inexistência de um ponto de corte baseado em marcadores seguros e eficazes(27) da função de ambos os órgãos, principalmente do rim, é um dos pontos-chave dessa discussão. O marcador mais usado, a creatinina sérica, sofre



uma variação importante em pacientes cirróticos. Pacientes com disfunção hepática tem uma reduzida produção de creatinina secundária à perda de massa muscular. Conseqüentemente, a creatinina sérica desses pacientes costuma superestimar sua função renal(27) e, portanto, deixa de ser um critério rigoroso de avaliação.

Outros métodos que não sofrem influência da massa muscular tem sido cogitados, como a cistatina C, o clearance de inulina e marcadores radionuclídeos. Entretanto, a sua aplicabilidade não é viável uma vez que sua alta complexidade dificulta a mensuração repetida tal como necessitam estes pacientes. Portanto, seu uso rotineiro não é mandatório(27).

#### *6.1.1.2 Determinação da irreversibilidade da falência renal no contexto do transplante hepático*

O transplante duplo de fígado e rim é bem indicado para pacientes com estágio terminal de doença do fígado e do rim e que estão em hemodiálise ou possuem insuficiência renal crônica severa. Este ponto de corte, entretanto, é menos claro para pacientes com doença renal primária com leve a moderado grau de disfunção renal e aqueles com causa potencialmente reversível de falência renal(25). A habilidade de predizer a irreversibilidade ou a probabilidade de progressão da doença renal não é, portanto, exata, o que também pode tornar imprecisa a decisão de se realizar o transplante duplo de fígado e rim.

##### **6.1.1.2.1 Síndrome Hepatorrenal**

A Síndrome Hepatorrenal refere-se à queda da função renal secundária a uma doença hepática aguda ou crônica em estágio avançado. Configura-se como uma das mais frequentes causas potencialmente reversíveis de insuficiência renal

pré-transplante hepático e, portanto, não é indicação rotineira para o transplante simultâneo de fígado e rim. Com a dificuldade recorrente de disponibilização de órgãos, o tempo de espera aumentado na fila do transplante hepático tem determinado um maior tempo de exposição à injúria renal. Consequentemente, vem-se observando um aumento dos casos de danos renais permanentes dentro desse contexto(25) e, portanto, da necessidade de indicação do transplante duplo também para estes casos. O questionamento chave é: qual o momento exato capaz de determinar que a lesão renal se tornou irreversível?

#### 6.1.1.2.2 Doença Renal Primária

Nos casos de doença renal primária em um paciente com insuficiência hepática, a indicação do CLKT não é automática e vai depender do grau de severidade da doença no momento. Para pacientes com aceitável nível de função renal no momento da cirurgia, o transplante isolado de fígado tem um bom desfecho. Entretanto, quando é esperado que a doença renal primária provoque uma insuficiência renal precoce após o transplante isolado de fígado, o transplante combinado está indicado uma na medida em que a sobrevida a longo prazo pode ser afetada negativamente(25). O transplante combinado deve ser a escolha para aqueles pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular menos que 30mL/min, ou nas doenças conhecidamente de progressão rápida, ou nos quais a biópsia revele mais de 35-40% de glomeruloesclerose ou mais de 30% de fibrose tubulointersticial(25).

#### 6.1.1.2.3 Doença Policística

Por ser uma condição que frequentemente acomete ambos os órgãos, a doença policística é uma das mais comuns indicações de transplante combinado de fígado e rim. Cerca de 45% a 55% dos pacientes com doença renal autossômica policística do adulto tem doença policística do fígado, enquanto que 93% daqueles que tem doença policística do fígado tem a doença renal policística(25). O transplante isolado de fígado e mais frequentemente o transplante isolado de rim também são comumente indicados. Entretanto, especialmente no contexto do transplante isolado de fígado, é comum os pacientes necessitarem de um transplante de rim subsequente devido à progressão da doença.

Além disso, a bem definida associação entre a doença renal policística recessiva e a Doença de Caroli (condição que determina fibrose hepática congênita) também tem se configurado como uma indicação específica para o transplante combinado de fígado e rim(25).

#### 6.1.1.2.4 Toxicidade por inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina – tacrolimo e ciclosporina – são medicamentos frequentemente usados para promover a imunossupressão no pós-transplante hepático. Entretanto, a nefrotoxicidade associada a esses medicamentos é a causa predominante insuficiência renal crônica no acompanhamento pós-transplante isolado de fígado.

#### 6.1.1.2.5 Hiperoxalúria Primária Tipo I

A hiperoxalúria primária tipo 1 é uma rara doença genética associada à deficiência da alanina-glicosilato aminotransferase (AGT) que leva a uma produção

e excreção urinária aumentada de oxalato. Essa condição causa urolitíase recorrente, nefrocalcinose e acúmulo de oxalato insolúvel no corpo (oxalose sistêmica)(25). Na maioria dos casos, os sinais de lesão em órgãos vitais devido ao depósito de cristais de oxalato é muito precoce. A insuficiência renal apresenta-se por volta dos 15 anos de idade em metade dos pacientes.

Para estes casos, o transplante isolado de rim tem um resultado pobre devido à recorrência universal da doença de base sobre o enxerto. Em contrapartida, o transplante combinado de fígado e rim tem bons resultados(25), uma vez que consegue evitar a recorrência da doença no enxerto renal por corrigir a causa base da desordem metabólica de origem hepática. Entretanto, os resultados positivos do CLKT na hiperoxalúria primária tipo 1 é mais evidente quando realizado em crianças muito pequenas(25) pois consegue evitar lesões decorrentes do depósito de oxalato em outros órgãos e tecidos como ossos e medula.

#### *6.1.1.3 O impacto do escore MELD na realização de transplantes combinados de fígado e rim*

Ao longo do tempo, estudos que observavam a mortalidade na fila de espera do transplante hepático apontavam as disfunções renais como uma das principais causas. A partir dessa constatação, o escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease) foi desenvolvido como um sistema de pontuações que considera os valores de creatinina sérica, bilirrubina e RNI para determinar a severidade da doença hepática.

Em fevereiro de 2002, o MELD foi introduzido como critério de alocação dos pacientes na fila de espera para órgãos de doador cadáver com o objetivo de priorizar os casos mais graves(29), com maior chance de morte, e assegurar a

melhor utilização dos fígados disponíveis. Desde então, a priorização de pacientes com comprometimento renal tem proporcionado um impacto importante no número de transplantes simultâneos de fígado e rim quando comparados ao transplante isolado de fígado.

O número de transplantes combinados de fígado e rim aumentou dramaticamente(26,29). O número de CLKT esteve próximo de triplicar desde a implementação do sistema MELD de 134 em 2001 para 399 em 2006(29). Entretanto, o que se tem observado é que, em alguns casos, pacientes com função hepática ou função renal ainda não tão prejudicada podem ser privilegiados.

Devido à conveniência de se realizar os dois procedimentos em um mesmo tempo cirúrgico, pacientes submetidos ao transplante concomitante de fígado e rim podem receber um fígado precocemente em detrimento de pacientes com doença hepática mais grave que seriam submetidos apenas ao transplante isolado de fígado(26). Ao mesmo passo, também é possível um paciente com doença renal não tão grave passar na frente de uma fila de espera muito longa para um transplante de rim no contexto de um transplante duplo(30).

Schmitt e colaboradores demonstraram que, apesar do uso do MELD priorizar pacientes com disfunção renal, estes pacientes continuam a ter resultados inferiores. No entanto, já é bem determinado a necessidade de hemodiálise pós-transplante diminui a sobrevivência do enxerto de fígado e do paciente(29). Em seu estudo realizado com dados da UNOS (United Network for Organ Sharing), os resultados obtidos sugerem que somente pacientes em diálise se beneficiariam de um CLKT. Todos os outros pacientes em estágio terminal de doença renal deveriam receber um transplante isolado de fígado(29).

### **6.1.2 Avaliação das indicações do CLKT para pacientes cirróticos com comprometimento renal**

Já foi demonstrando que insuficiência renal em pacientes cirróticos está associada a um prognóstico pobre. Quando encaminhados a transplante isolado de fígado, apresentam menor taxa de sobrevivência do enxerto e do próprio paciente. Além disso, existem evidências que demonstram que pacientes que cursam com disfunção renal (definida por uma creatinina sérica maior que 1,5mg/dL) por 12 semanas ou mais no período pré-transplante isolado de fígado tem uma maior chance de evoluírem para hemodiálise 3 anos após a cirurgia(27).

Sendo assim, em condições ideais, pacientes com possibilidade de desenvolver uma falência renal após um transplante isolado de fígado deveriam ser encaminhados para o transplante concomitante de fígado e rim(27). Entretanto, diante da dificuldade de se estabelecer um critério exato que identifique os pacientes de alto risco, o transplante combinado ainda não tem indicações bem estabelecidas e o seu uso permanece limitado.

Um fator que poderia auxiliar na distinção entre os pacientes com comprometimento renal que devem ser encaminhados a um transplante duplo ou ao transplante isolado é a biópsia renal. Uma vez que a causa da disfunção renal parece influenciar entre aqueles que irão necessitar de uma terapia substitutiva do rim e aqueles que não necessitarão, a biópsia poderia ser um critério importante no estabelecimento das indicações do CLKT(27).

Atualmente, a avaliação da função renal de pacientes cirróticos encaminhados a transplante deve incluir uma história médica completa e exame físico, pesquisa de diabetes e/ou hipertensão, bem como alguma outra evidência de

dano no órgão. Os exames laboratoriais devem incluir análise da urina para pesquisa de sinais de nefropatia intrínseca, como hematúria, piúria, células e urina de 24h para avaliar excreção de proteínas. Uma ultrassonografia renal também deve ser requisitada, pois pode ser útil na avaliação de doença renal preexistente – achados como alteração da ecogenicidade renal e diminuição de tamanho dos rins indicam a existência de doença renal crônica. Finalmente, o diagnóstico final pode necessitar de uma biópsia renal, que, como já explicitado, também forneceria informações a respeito do prognóstico. De acordo com um recente consenso, a biópsia deve ser executada em pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 30mL/min com um curso crônico(27).

Atualmente, as indicações consensuais de CLKT em pacientes com doença hepática terminal de acordo com o Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation são(31):

1. Evidência de doença crônica do rim e biópsia renal demonstrando mais de 30% de glomeruloesclerose ou 30% de fibrose intersticial;
2. Na impossibilidade da biópsia, a decisão é feita baseada no critério do National Kidney Foundation para doença crônica do rim: TFG menor do que 30mL/min por mais de 3 meses;
3. Pacientes com estágio terminal de doença renal em terapia de substituição renal;
4. Pacientes com síndrome hepatorenal ou injúria aguda com creatinina maior ou igual a 2,0mg/dL e em diálise por mais de 8 semanas.

### 6.1.3 Avaliação das indicações do CLKT para pacientes em estágio terminal de doença renal e comprometimento hepático:

Os benefícios de um transplante combinado de fígado e rim não são bem estabelecidos para pacientes com doença renal terminal e cirrose compensada. É recomendado que pacientes com doença crônica do fígado e doença renal em estágio terminal que são candidatos a transplante de rim sejam investigados quanto à presença de fibrose hepática importante e cirrose. A investigação envolve biópsia hepática e a avaliação do gradiente de pressão venosa hepático (GPVH). Pacientes com cirrose e/ou hipertensão portal importante (definida por um GPVH maior que 10mmHg) devem ser referenciados ao transplante combinado de fígado e rim. A opção de transplante isolado de rim deve ser oferecida àqueles pacientes sem essas características(27).

O diagrama abaixo faz um resumo da conduta mais adequada para indicação do CLKT em pacientes com doença renal terminal e doença hepática crônica(31).

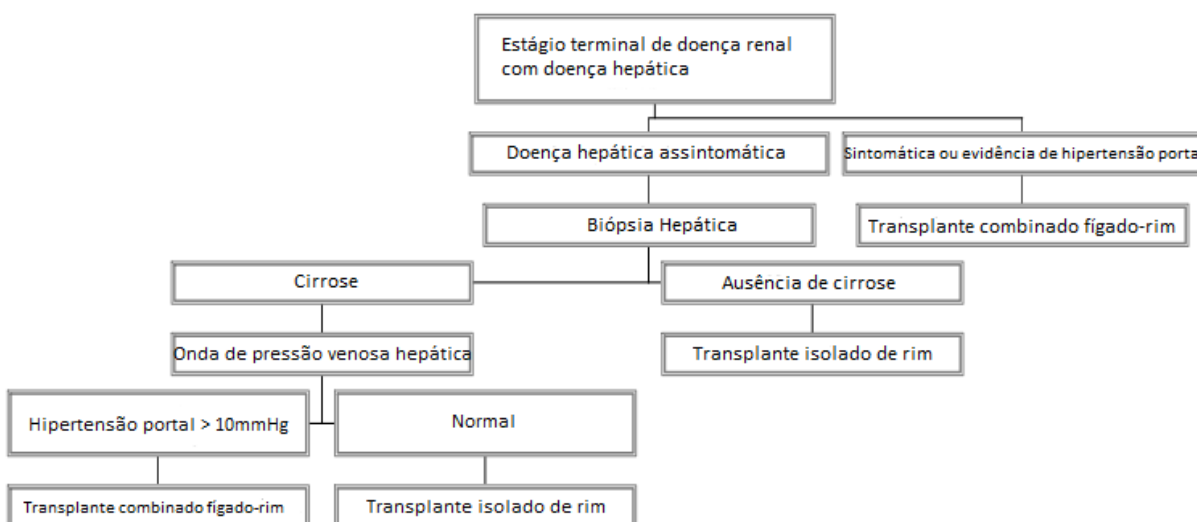


Figura 5: Algoritmo de indicação CLKT/transplante isolado de rim no contexto de doença renal



## **6.2 RESULTADOS DO PÓS-TRANSPLANTE DUPLO DE FÍGADO E RIM**

O uso mais adequado do transplante duplo de fígado e rim deveria ser no tratamento de indivíduos que apresentem, simultaneamente, cirrose hepática e doença renal terminal. Entretanto, o que se observa é que a maior parte das séries publicadas sobre pacientes tratados com transplante duplo referem-se a casos de doenças metabólicas como hiperoxalúria e doença policística(32). Por conta disso, o uso do CLKT na cirrose permanece pouco compreendido.

Devido às altas taxas de mortalidade e de complicações infecciosas sérias, o transplante concomitante de fígado e rim muitas vezes era desencorajado no tratamento de pacientes com doenças terminais de ambos os órgãos(33), mesmo nos casos em que ele poderia representar a única solução.

Os resultados a curto prazo do CLKT até pouco tempo atrás apresentavam-se piores quando comparados aos resultados do transplante isolado de fígado. A taxa de mortalidade pós-transplante geralmente é mais alta e especialmente associada a sepse e falência de múltiplos órgãos, enquanto a taxa de sobrevida do enxerto e do receptor geralmente são mais baixas no CLKT em relação ao transplante isolado de fígado(23). Esses resultados parecem ser influenciados pelas piores condições gerais dos pacientes, com mais comorbidades associadas. Entretanto, os resultados a longo prazo do CLKT parecem não diferir daqueles do transplante isolado de fígado(23). Além disso, estudos mais recentes tem apontado resultados mais animadores quanto ao sucesso da terapia.

Em um estudo publicado em 2001, Ammor e colaboradores(33), ao relatarem experiências desenvolvidas na França entre 1986 e 1998, constataram que a

sobrevida após o procedimento era satisfatória e representa 85% em 1 ano e 82% em 5 anos. Estes desfechos excelentes devem-se particularmente a uma precisa avaliação e seleção dos pacientes.

Baccaro e colaboradores(32) em um estudo retrospectivo publicado em 2010 revistou prontuários do Hospital Clinic, Barcelona, de pacientes submetidos a CLKT entre 1994 e 2004. Os resultados desse estudo apontaram que o CLKT pode ser executado em pacientes com cirrose associada a doença crônica do rim com uma aceitável taxa de complicações pós-operatórias e relativamente alta sobrevivência. Este dado se torna ainda mais relevante quando levamos em consideração que estes pacientes já apresentavam duas comorbidades graves anteriormente e que eles foram submetidos a dois transplantes de órgãos sólidos, procedimentos de alta complexidade.

Em uma das publicações mais recentes a respeito do assunto, Chava e colaboradores realizaram uma revisão retrospectiva de todos os pacientes submetidos a um transplante combinado fígado-rim do King's College Hospital, em Londres, entre março de 1992 e janeiro de 2007. Os resultados dessa pesquisa apontaram uma sobrevivência global de 71,8% dos pacientes acompanhados ao longo de 37 meses. As taxas de sobrevida de 1 ano, 5 anos e 10 anos foram, respectivamente, 77%, 73,7% e 73,7% e, portanto, representam valores não muito distantes daqueles conhecidos para o transplante isolado de fígado(34).

Em comparação ao transplante isolado de rim, os resultados dos transplantes combinados de fígado e rim são menos favoráveis. Dados da UNOS revelam que a mortalidade entre pacientes submetidos a CLKT é mais alta quando

comparada a pacientes submetidos a transplante isolado de rim nos primeiros 3 a 12 meses após a cirurgia. A maior causa de mortalidade nesse período é a sepse(34).

Outro aspecto importante a se destacar é a menor taxa de rejeição do enxerto renal nos transplantes combinados de fígado e rim(34,35). Muitos estudos já publicados revelam uma maior sobrevivência do enxerto renal em pacientes duplo transplantados comparados a receptores de fígado isolado. Além disso, a incidência de rejeição aguda também é reconhecidamente mais baixa(35).

Estudos realizados com animais já demonstraram que a menor rejeição aguda ao enxerto renal observada nos transplantes duplos de fígado e rim está associada à tolerância imunológica promovida pelo enxerto de fígado(23). Esses dados tem sugerido uma certa proteção conferida pelo enxerto hepático sobre o enxerto renal no CLKT(35), permitindo uma menor carga de imunossupressão após a cirurgia(23). De maneira prática, isso pode ser bem explicitado pela constatação de que um fígado recentemente transplantado é capaz de transformar uma prova cruzada (cross-match) positiva em negativa em curto espaço de tempo como 2h(35).

Existem basicamente duas hipóteses sugeridas que podem explicar a tolerância imunológica ao enxerto renal pós-CLKT. Um dos mecanismos imunológicos cogitados possivelmente envolve a adsorção e remoção de anticorpos alorreativos pré-formados pelas células de Kupffer, ou sua neutralização por antígenos HLA classe I solúveis expressos pelo enxerto de fígado(8,23). A outra hipótese envolve um mecanismo de secreção pelo fígado de citocinas imunomodulatórias e a liberação de leucócitos do doador, células-tronco ou células dendríticas imaturas, com o desenvolvimento subsequente de microquimerismo hematopoiético e hipo-responsividade doador-específico(8,23).

## 7 CONCLUSÃO

Devido à existência de diversas doenças que podem desencadear alterações funcionais importantes em ambos os órgãos simultaneamente, o transplante duplo de fígado e rim aponta como uma alternativa interessante por possibilitar devolver um pouco de qualidade de vida a pacientes que, via de regra, estão em estados mais graves.

A introdução do sistema MELD na classificação e alocação de pacientes por gravidade na fila de espera por um fígado teve fundamental importância quanto à disseminação da técnica do transplante concomitante como estratégia terapêutica viável. Apesar dos resultados desvantajosos quando comparados aos transplantes isolados de fígado e/ou rim, as taxas de sobrevivência do paciente e do enxerto no período pós-transplante está muito mais associada ao tipo de paciente que geralmente se submete a esse transplante: pacientes mais graves, que precisarão de mais tempo em unidade de terapia intensiva (UTI) no pós-transplante e que, naturalmente, já estão mais predispostos a adquirir alguma infecção importante ou até sepse.

Apesar disso, os resultados mais recentes tem sido mais animadores e tem mostrado que vale a pena arriscar num transplante concomitante e resolver, num só tempo cirúrgico, duas comorbidades com importante impacto na qualidade de vida de um paciente com tantos problemas clínicos. É importante ressaltar, entretanto, que a indicação de um transplante combinado deve ser muito criteriosa, baseada em dados concretos e objetivos da história do paciente e nos indicadores sugeridos pela literatura, de tal modo que pacientes mais graves e/ou há mais tempo de espera na fila não sejam beneficiados frente apenas a uma conveniência que não lhe

acarretaria prejuízo maior caso se prosseguisse um transplante isolado de fígado ou rim sequencialmente ao primeiro.

Vale ressaltar que a política de transplantes no mundo ainda passa por um problema-chave que é a disponibilidade de órgãos para doação. O número de pacientes que necessitam de um transplante aumentou muito. Entretanto, o número de doadores não tem aumentado. Como o transplante combinado envolve a disponibilização de dois órgãos para uma mesma pessoa, estar atento a essa questão é importantíssimo no momento de avaliar as indicações desse procedimento.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kummar K, Abbas AK, Fausto N. *Robbins & Cotran: Patologia – Bases patológicas das doenças*. 7. ed., Elsevier:Rio de Janeiro, 2005.
2. Manfro RC, Carvalhal GF. Transplante Renal. *Revista AMRIGS*. 47(1):14-9, 2003.
3. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil*. 44(2):127-34, 1998.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Urologia. Transplante renal: indicações e contra-indicações. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Projeto Diretrizes, 2006.
5. Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation.
6. Ferhi K, Lakehal M, Bensallah K, Boudjema K, Patard JJ, Guille F. Transplantation foie-rein combine: indications et resultants. *Progrès en Urologie* 18: 245-50, 2008.
7. Calne RY. Organ transplantation: from laboratory to clinic. *British Medical Journal* 291(6511): 1751-4, 1985.
8. Murray JE, Hills W. The first successful organ transplants in man. *Journal of the American College of Surgeons* 200(1): 5-9, 2005.
9. Starzl TE. The sucession from kidney to liver transplantation. *Transplantation proceedings* 13(1 Supl 1): 50-4, 1981.
10. Mota A. Transplantação renal: uma história de sucesso. *Ver Fac Med Lisboa*. 9(1): 19-26, 2004.
11. Murray JE. Human organ transplantation: background and consequences. *Science*, New York 256(5062): 1411-6, 1992.
12. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *The Journal of Urology* 176(3): 888-90, 2006.

13. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *The Journal Clinical Investigation* 34(2): 327-82, 1955.
14. Iyer RR. Organ transplantation: a synopsis in its genesis. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 23(1): 2-5, 2004.
15. Cinqualbre J. Histoire de la transplantation hépatique: acte I. 1963- 1987. *Annales de Chirurgie* 128(3): 195-201, 2003.
16. Mies S, Palma TM, Almeida MD, Guardia BD. Transplantes hepáticos. *Einstein* (Supl 1): 13-20, 2005.
17. Salomão A. Atualização em transplante renal. *J Bras Nefrol* 22(4): 244-8, 2000.
18. Silva IC, Dutra MMD, Miranda EA, Faria Neto RP, Leite RB, Vinhaes AJ, Monte N, Moura LK, Siqueira Filho J, Brito EG. XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia, 1988. Florianópolis. "Avaliação de 60 transplantes renais na Bahia". Livro de Resumos do XIV Congresso Brasileiro de Nefrologia. Florianópolis: 1988, 206p.
19. Disponível em:  
<[http://www.hportugues.com.br/noticias/outras\\_edicoes/folder.2009-11-20.6747800370/docimagebig.2009-09-03.6341408550](http://www.hportugues.com.br/noticias/outras_edicoes/folder.2009-11-20.6747800370/docimagebig.2009-09-03.6341408550)> Acesso em: 08, abr. 2012.
20. Torres VE. Extrarrenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 34(6):xlv-xlvi, 1999.
21. Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Transplant* 14(4):86-90, 2009.
22. Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated?. *Liver Transplantation* 11(11 Supl 1): 35-44, 2005.
23. Milani A, Zaccaria R. Combined liver and kidney transplantation. *The Open Transplantation Journal* 5: 63-66, 2011.

24. Becker T, Nyibata M, Lueck R, Bektas H, Demirci G, Lehner F, Tusch G, Strassburg C, Schwarz A, Klempnauer J, Nashan B. Results of combined and sequential liver-kidney transplantation. *Liver Transplantation* 9(10): 1067-78, 2003.
25. Chava SP, Singh B, Zaman MB, Rela M, Heaton ND. Current indications for combined liver and kidney transplantation in adults. *Transplantation Reviews, Orlando* 23(2): 111-9, 2009.
26. Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, Melton LB, Reddy KR, Guidinger MK, Wilkinson A, Lake J. Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *American Journal of Transplantation* 7(7): 1702-9, 2007.
27. Fagundes C, Guevara M. Combined liver and kidney transplantation. In: Ortiz J, André J (ed.). *Understanding the complexities of kidney transplantation*. 1. ed., Intech: Barcelona, 349-58p., 2011.
28. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transplantation* 8(3): 193-211, 2002.
29. 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. *Transplant International* 22(9): 876-83, 2009.
30. Davis L. Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplantation Reviews, Orlando* 22(1): 82-8, 2008.
31. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *American Journal of Transplantation* 8: 2243-51, 2008.



32. Baccaro ME, Pépin MN, Guevara M, Colmenero J, Torregrosa JV, Martín-Llahí M, Solá E, Esforzado N, Fuster J, Campistol JM, Arroyo V, Navasa M, García-Valdecasas J, Ginès P. Combined liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, Barcelona 25(7): 2356-63, 2010.
33. Ammor M, Creput C, Durrbach A, Samuel D, Von Ey F, Hiesse C, Droupy S, Kriaa F, Kreis H, Benoit G, Blanchet P, Bismuth H, Charpentier B. Mortality and long term outcome of combined liver and kidney transplantations. *Transplantation Proceedings* 33: 1179-80, 2001.
34. Chava SP, Singh B, Stangou A, Battula N, Bowles M, O'Grady J, Rela M, Heaton ND. Combined liver and kidney transplantation: a single center experience. *Clinical Transplantation* 24:62-8, 2010.
35. Shapiro R, Zeevi A. Why does combined liver and kidney transplantation confer immunologic benefit to a kidney?. *Pediatric Transplantation* 14(4): 439-40, 2010.



**ANEXO 1**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

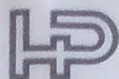
Eu, *(nome completo da paciente)*, RG *(número do documento da paciente)*, após explicação dada pela Dr<sup>a</sup> Margarida Maria Dantas Dutra, RG-2104901 SSP/BA e CRM-3604, autorizo Karen Caires Borges, RG-09630490-11SSP/BA, acadêmica da graduação em Medicina da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA), a consultar e utilizar os dados do meu prontuário visando a realização do Trabalho de Conclusão de Curso “Transplante Duplo de Fígado e Rim: Relato de Caso e Revisão de Literatura”.

Salvador – Bahia, 05 de abril de 2011.

---

*(assinatura da paciente)*

## Anexo 2

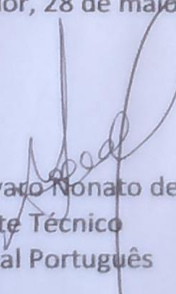


Hospital Português

### DECLARAÇÃO

A empresa REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEFICÊNCIA 16 DE SETEMBRO – HOSPITAL PORTUGUÊS, representada neste documento pelo Dr. Álvaro Nonato de Souza, Gerente Técnico, autoriza a divulgação de informações e dados coletados em sua organização, na elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Transplante duplo de fígado e rim: Relato de caso e revisão da literatura” pela aluna Karen Caires Borges, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, com objetivos de publicação e/ou divulgação em veículos acadêmicos.

Salvador, 28 de maio de 2012

  
Dr. Álvaro Nonato de Souza  
Gerente Técnico  
Hospital Português

Av. Princesa Isabel, 914, Barra Avenida  
CEP 40140-901, Salvador - Bahia  
Tel.: 71 3203 5555  
[www.hportugues.com.br](http://www.hportugues.com.br)