

# Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas

## Liver transplantation: history, outcomes and perspectives

Roberto Ferreira Meirelles Júnior<sup>1</sup>, Paolo Salvalaggio<sup>1</sup>, Marcelo Bruno de Rezende<sup>2</sup>, Andréia Silva Evangelista<sup>1</sup>, Bianca Della Guardia<sup>1</sup>, Celso Eduardo Lourenço Matielo<sup>1</sup>, Douglas Bastos Neves<sup>1</sup>, Fernando Luis Pandullo<sup>1</sup>, Guilherme Eduardo Gonçalves Felga<sup>1</sup>, Jefferson André da Silva Alves<sup>1</sup>, Lilian Amorim Curvelo<sup>1</sup>, Luiz Gustavo Guedes Diaz<sup>1</sup>, Marcela Balbo Rusi<sup>1</sup>, Marcelo de Melo Viveiros<sup>2</sup>, Marcio Dias de Almeida<sup>1</sup>, Pamella Tung Pedroso<sup>1</sup>, Rodrigo Andrey Rocco<sup>1</sup>, Sérgio Paiva Meira Filho<sup>1</sup>

### RESUMO

Em 1958, Francis Moore descreveu a técnica do transplante de fígado em cães. Em 1963, Starzl e sua equipe realizaram o primeiro transplante de fígado. Nos primeiros cinco transplantes de fígado, nenhum paciente sobreviveu mais que 23 dias. Até 1977, aproximadamente 200 transplantes de fígado tinham sido realizados no mundo. Neste período, foi estabelecida a solução de problemas técnicos do transplante de fígado. Calne, em 1979, utilizou, pela primeira vez, a ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado. Starzl e seus colaboradores relataram, já em 1989, que a sobrevida de 1.179 pacientes submetidos ao transplante de fígado em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 73 e 64%. Finalmente, em 1990, Starzl relatou o primeiro uso do novo imunossupressor tacrolimo em pacientes de transplante de fígado que apresentavam rejeição mesmo com o tratamento imunossupressor convencional. O transplante de fígado iniciou-se no Hospital Israelita Albert Einstein em 1990 e já foram realizados mais de 1.400 transplantes. Em 2013, foram realizados 102 transplantes de fígado de doadores falecidos. As principais indicações para o transplante foram carcinoma hepatocelular (38%), cirrose hepática secundária ao vírus C (33,3%) e cirrose alcoólica (19,6%). Destes, 36% dos transplantes apresentavam MELD biológico superior a 30. As sobrevidas do paciente e do enxerto no primeiro ano foram, respectivamente, 82,4 e 74,8%. Um dos maiores desafios da área do transplante de fígado é o número insuficiente de doadores para uma demanda crescente de candidatos ao procedimento. Dessa forma, destacamos que tópicos relacionados à seleção de doadores/receptores, alocação e preservação de órgãos devem contribuir para o aumento e a melhora dos resultados do transplante de fígado.

**Descritores:** Transplante de fígado/história; Cirrose hepática; Doadores de tecidos; Imunossupressão; Preservação de órgãos; Obtenção de tecidos e órgãos; Brasil

### ABSTRACT

In 1958 Francis Moore described the orthotopic liver transplantation technique in dogs. In 1963, Starzl et al. performed the first liver transplantation. In the first five liver transplantations no patient survived more than 23 days. In 1967, stimulated by Calne who used antilymphocytic serum, Starzl began a successful series of liver transplantation. Until 1977, 200 liver transplantations were performed in the world. In that period, technical problems were overcome. Roy Calne, in 1979, used the first time cyclosporine in two patients who had undergone liver transplantation. In 1989, Starzl et al. reported a series of 1,179 consecutive patients who underwent liver transplantation and reported a survival rate between one and five years of 73% and 64%, respectively. Finally, in 1990, Starzl et al. reported successful use of tacrolimus in patients undergoing liver transplantation and who had rejection despite receiving conventional immunosuppressive treatment. Liver Transplantation Program was initiated at *Hospital Israelita Albert Einstein* in 1990 and so far over 1,400 transplants have been done. In 2013, 102 deceased donors liver transplantations were performed. The main indications for transplantation were hepatocellular carcinoma (38%), hepatitis C virus (33.3%) and alcohol liver cirrhosis (19.6%). Of these, 36% of patients who underwent transplantation showed biological MELD score > 30. Patient and graft survival in the first year was, 82.4% and 74.8%, respectively. A major challenge in liver transplantation field is the insufficient number of donors compared with the growing demand of transplant candidates. Thus, we emphasize that appropriated donor/receptor selection, allocation and organ preservation topics should contribute to improve the number and outcomes in liver transplantation.

**Keywords:** Liver transplantation/history; Liver cirrhosis; Tissue donors; Immunosuppression; Organ preservation; Tissue and organ procurement; Brazil

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Roberto Ferreira Meirelles Júnior – Avenida Albert Einstein, 627, Bloco A1, consultório 112 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-9222  
E-mail: roberto.meirelles@einstein.br

Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3164

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com cirrose e descompensação da doença, para aqueles com insuficiência hepática fulminante e com carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão.<sup>(1)</sup>

O objetivo deste artigo foi revisar brevemente a história e apresentar os resultados recentes do transplante de fígado no Brasil e no mundo, bem como apresentar tópicos controversos e perspectivas.

## HISTÓRIA DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

A primeira descrição científica, da utilização do transplante de fígado para o tratamento de pacientes, foi feita por Welch, em 1955. Naquela época, foi proposto um transplante ectópico do fígado na cavidade abdominal.<sup>(2)</sup> Francis Moore, em 1958, descreveu a técnica do transplante ortotópico de fígado em cães.<sup>(3)</sup>

No dia 1º de março de 1963, Starzl et al. realizaram o primeiro transplante de fígado do mundo. Um menino de 3 anos com atresia biliar foi submetido ao transplante de fígado, mas morreu no intraoperatório por distúrbio de coagulação e hemorragia incontrolável.<sup>(4)</sup> Inicialmente, todos os pacientes transplantados de fígado recebiam a imunossupressão proposta para o transplante renal, ou seja, azatioprina e corticoides. Os resultados foram desapontadores. Nos primeiros cinco transplantes de fígado, nenhum paciente sobreviveu mais que 23 dias.<sup>(4)</sup> A lesão de isquemia-reperusão e a rejeição inevitavelmente evoluíam para insuficiência hepática ou sepse.

Desencorajado e reconhecendo as grandes dificuldades para a realização do transplante de fígado, Starzl desenvolveu lentamente os procedimentos e os princípios que norteiam o transplante de fígado até hoje. Em 1967, estimulado por Calne a utilizar soro antilinfocitário, Starzl iniciou uma série de transplantes de fígado com sucesso na Universidade do Colorado. O primeiro caso foi de um paciente com carcinoma hepatocelular avançado que sobreviveu mais que 1 ano com função hepática preservada e morreu pela recidiva da doença.<sup>(5)</sup>

A despeito do ocasional sucesso e da melhora da sobrevida inicial, 70% da mortalidade era a rotina na maioria dos serviços de transplante de fígado. Com um esquema de imunossupressão não seletivo, associado a complexidade cirúrgica do transplante de fígado, concluiu-se que o pacientes ficavam extremamente vulneráveis a infecções.

As complicações infecciosas e a rejeição crônica eram as principais causas de morte, respectivamente, precoce e tardia nos transplantados de fígado. Eram neces-

sários, então, melhores imunossupressores e agentes anti-infecciosos. Até 1977, aproximadamente 200 transplantes de fígado foram realizados no mundo. Nesse período, problemas técnicos de reconstrução biliar, tratamento de coagulopatia intraoperatória e técnica cirúrgica do doador foram estabelecidos.<sup>(6)</sup> Praticamente as Universidades de Colorado e de Cambridge foram as únicas a manterem estudos clínicos experimentais em transplante de fígado nos 15 anos seguintes.<sup>(7)</sup>

Calne, em 1979, utilizou pela primeira vez a ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado, iniciando um novo capítulo na história do transplante de fígado.<sup>(8)</sup> Em 1983, o *National Institutes of Health*, após avaliar o resultado de 531 casos, aprovou o transplante de fígado como uma terapia válida para o tratamento de doenças hepáticas terminais.

Starzl et al. relataram, em 1989, que a sobrevida de 1.179 pacientes submetidos ao transplante hepático em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 73 e 64%. Esses resultados correspondiam ao dobro da sobrevida dos pacientes que utilizavam azatioprina e corticoide.<sup>(9)</sup>

Finalmente, em 1990, Starzl et al. relataram o primeiro uso do novo imunossupressor tacrolimo em pacientes transplantados de fígado que apresentavam rejeição mesmo com tratamento imunossupressor convencional. Com o sucesso na conversão de ciclosporina por tacrolimo nesses pacientes, e demonstrada sua segurança, foram iniciados novos estudos clínicos utilizando tacrolimo como principal imunossupressor no transplante de fígado.<sup>(10-12)</sup>

Atualmente, decorridos mais de 40 anos do primeiro transplante de fígado, realizam-se mais de 10 mil transplantes de fígado ao ano no mundo. A sobrevida de pacientes transplantados de fígado no primeiro ano é de 80 a 90%. Houve melhora progressiva nos resultados, e os problemas cirúrgicos, de tratamento da rejeição e do controle de sepse intratável foram resolvidos.<sup>(10)</sup> Entretanto, o número de pacientes em lista para o transplante de fígado aumenta progressivamente em relação ao número de doadores falecidos. Melhor acesso de pacientes a centros transplantadores, progressos na organização e melhora do sistema de transplantes, e um refino das indicações e do melhor uso de doadores são necessários.

## PANORAMA GERAL DO TRANSPLANTE FÍGADO NO BRASIL

Em 1968, Machado e sua equipe realizaram o primeiro transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O paciente sobreviveu 7 dias, mas desen-

volveu infecção e rejeição aguda do enxerto.<sup>(13)</sup> Em 1969 e 1971, outros dois pacientes foram submetidos ao transplante de fígado e sobreviveram, respectivamente, 18 e 30 dias.

Em 1985, foram reiniciados, no HC-FMUSP, os transplantes de fígado no Brasil com Silvano Raia. Em 1988, Raia et al. realizaram o primeiro transplante intervivos do mundo.<sup>(14)</sup>

As últimas duas décadas marcaram um aumento expressivo do número de equipes transplantadoras no país, com maior concentração nas Regiões Sul e Sudeste. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 95% dos transplantes de fígado realizados no país, propiciando acesso universal ao tratamento, e até mesmo aos imunossuppressores. O Brasil tornou-se o maior sistema público de transplantes do mundo e o terceiro maior em volume de transplantes de fígado realizados. A conscientização da população sobre transplante de órgãos e tecidos, bem como a identificação de potenciais doadores pelos profissionais de saúde, foi aprimorada. O número de doadores no país atingiu a marca inédita de 13,2 por milhão de habitantes. Nos últimos 2 anos, o Governo Federal vem, com sucesso, aumentando e descentralizando o número de equipes de transplante no país, o que deve continuar a incrementar a atividade transplantadora no Brasil e tornar o país destaque mundial na área de transplante hepático.

## O TRANSPLANTE FÍGADO NO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN

O transplante hepático foi iniciado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) em 1990. O Programa de Transplante de Fígado já realizou mais de 1.400 transplantes, sendo que 95% foram realizados em pacientes do SUS. Os pacientes do SUS têm acesso a toda infraestrutura, recursos e ao corpo clínico da instituição sem ônus.

Em 2013, foram realizados 102 transplantes de fígado com doador falecido adulto. As principais indicações para o transplante foram carcinoma hepatocelular (38%), cirrose hepática secundária ao vírus C (33,3%) e cirrose alcoólica (19,6%). Outras indicações foram cirrose criptogênica (9,8%), esteato-hepatite (6,8%) e insuficiência hepática aguda (5,8%). Destes, 36% dos transplantes apresentaram MELD biológico superior a 30. Os índices de não funcionamento primário do enxerto, trombose da artéria hepática e mortalidade precoce foram, respectivamente, 7,8%, 1,9% e 9,8%. A sobrevida do paciente e do enxerto no primeiro, terceiro e quinto ano são apresentadas, respectivamente, nas tabelas 1 e 2. As figuras 1 e 2 apresentam as curvas de sobrevida do paciente e do enxerto comparadas com os serviços de transplante de fígado do Estado de São Paulo.

**Tabela 1.** Sobrevida do paciente no primeiro, terceiro e quinto anos de pós-transplante de fígado de 1ª de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2013

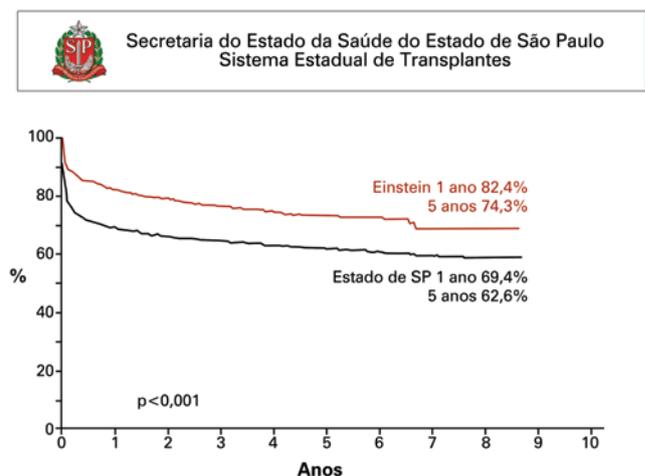
Período pós transplante	Estado de São Paulo (%)	HIAE (%)	UNOS (%)
1 ano	69,4	82,4	89,7
3 anos	65,1	77,3	81
5 anos	62,6	74,3	74,3

Fontes: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e UNOS.  
HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein; UNOS: *United National Organ Sharing*.

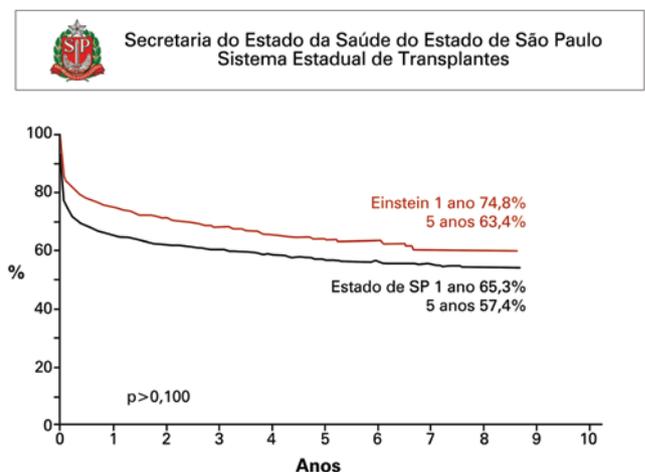
**Tabela 2.** Sobrevida do enxerto no primeiro, terceiro e quinto anos de pós-transplante de fígado de 1ª de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2013

Período pós transplante	Estado de São Paulo (%)	HIAE (%)	UNOS (%)
1 ano	65,3	74,8	85,2
3 anos	60,3	68,2	75,1
5 anos	57,4	63,4	68,5

Fontes: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e UNOS.  
HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein; UNOS: *United National Organ Sharing*.



**Figura 1.** Curva de sobrevida atual. Kaplan-Meier de pacientes transplantados de fígado no Hospital Israelita Albert Einstein (n=748) e em outros serviços de transplante de fígado do Estado de São Paulo (n=3.738), no período de 1ª de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2013



**Figura 2.** Curva de sobrevida atual. Kaplan-Meier dos enxertos hepáticos no Hospital Israelita Albert Einstein (n=858) e em outros serviços de transplante de fígado do Estado de São Paulo (n=4.075), no período de 1ª de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2013

## TÓPICOS DE INTERESSE ATUAL E PERSPECTIVAS

Um dos maiores desafios da área de transplante hepático é o número insuficiente de doadores para uma demanda crescente de candidatos ao transplante.

Dessa forma, destacamos que tópicos relacionados à seleção de doadores/receptores, alocação e preservação de órgãos devem contribuir para a melhora dos resultados do transplante de fígado.

O uso de xenotransplantes, principalmente com a utilização de porcos geneticamente modificados, bem como o uso de bioengenharia, com a criação de fígado sintéticos em laboratório, pode mudar drasticamente o panorama da falta de enxertos.<sup>(15)</sup> Até lá, devemos focar em estratégias que proporcionem o uso máximo de enxertos hepáticos no nosso país. Quem sabe possamos facilitar o uso de enxertos outrora descartados por meio de estratégias farmacológicas ou mecânicas. Dentre dessas estratégias, devemos destacar o desenvolvimento recente de máquinas de perfusão que parecem modular de forma muito interessante a lesão de isquemia-reperusão.<sup>(16,17)</sup>

A possibilidade do emprego de doadores vivos deve ser considerada. Com indicações e técnicas mais modernas, essa alternativa pode contribuir com o aumento do número de pacientes beneficiados pelo transplante.

No Estado de São Paulo, observa-se que a escassez de órgãos faz com que os centros transplantadores tenham que tratar de pacientes extremamente enfermos. A discussão de futilidade, limites da indicação nesse cenário e ajustes ao sistema MELD devem persistir em nossos eventos científicos.<sup>(18)</sup>

Por último, utilizamos os critérios de Milão para que pacientes com carcinoma hepatocelular possam ter acesso ao transplante. No entanto, existem evidências de que alguns pacientes, que excedem os critérios de Milão, também possam ser beneficiados com transplante.<sup>(19,20)</sup> Futuramente, novos marcadores, que ajudem a selecionar melhor esses pacientes, principalmente com uso de sequenciamento genético, devem ser desenvolvidos. Finalmente, a discussão de critérios de alocação para essa população também continuará presente em nossos encontros científicos.

## CONCLUSÃO

Apesar da melhora progressiva nos resultados consequentes do aprimoramento da técnica cirúrgica, da imunossupressão, e do tratamento da rejeição e de infecções, permanece o desafio do tratamento de pacientes que

necessitam do transplante de fígado como única alternativa terapêutica. A prática contínua de excelência no tratamento e a busca incessante de melhores resultados devem nortear o futuro do transplante de fígado.

## REFERÊNCIAS

1. Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):435-48. Review.
2. Welch CS. [Liver graft]. *Maroc Medical.* 1955;34(359):514-5. French.
3. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, Dallenbach FD, Dammin GJ, Gruber UF, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplantation Bulletin.* 1959;6(1):103-7.
4. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
5. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392-415.
6. Starzl TE, Putnam CW, Koep LJ. Current status of liver transplantation. *South Medical J.* 1977;70(4):389-90.
7. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Weil R 3rd, Koep LJ, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc.* 1981;13(1 Pt 1):281-5.
8. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6.
9. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver transplantation: an unfinished product. *Transplant Proc.* 1989;21(1 Pt 2):2197-200.
10. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc.* 1990;22(1):6-12.
11. Fung JJ, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(3):1902-5.
12. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataraman R, Starzl TE. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1990;22(1):13-6.
13. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004;36(4):929-30.
14. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2(8661):497.
15. Cooper DK, Hara H, Ezzelarab M, Bottino R, Trucco M, Phelps C, et al. The potential of genetically-engineered pigs in providing an alternative source of organs and cells for transplantation. *J Biome Res.* 2013;27(4):249-53.
16. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1327-35.
17. Henry SD, Nachber E, Tulipan J, Stone J, Bae C, Reznik L, et al. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2477-86.
18. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from Sao Paulo, Brazil. *Einstein.* 2012;10(3):278-85. English.
19. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44-57. Review.
20. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008;8(10):1982-9. Review.