

# Transplante de fígado

S. MIES

Unidade de Fígado – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Transplante de fígado — histórico — indicação — contra-indicação — dados numéricos — legislação.

KEY WORDS: Liver transplantation – history – indication – contra-indication – statistics & numerical data – legislation.

O transplante de fígado é o procedimento mais complexo da cirurgia moderna. Nenhum outro interfere com tantas funções do organismo. Seu sucesso depende de uma completa infra-estrutura hospitalar e de uma equipe multiprofissional altamente treinada no procedimento e no acompanhamento de pacientes gravemente debilitados e já imunodeprimidos pela doença causa do transplante.

## ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

A primeira tentativa de transplante de fígado em humanos foi realizada nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, em 1963. Este autor tentou o transplante numa criança de três anos de idade, portadora de atresia de vias biliares. A criança foi operada e, durante a cirurgia, apresentou alterações da coagulação sanguínea e acabou falecendo no intra-operatório por sangramento. A segunda tentativa foi feita pelo mesmo autor, no mesmo ano, poucos meses depois, em um homem. Este paciente faleceu cerca de 20 dias após, em decorrência de tromboembolismo pulmonar. O mesmo aconteceu com a terceira tentativa, no oitavo dia de pós-operatório, ainda em 1963, também por Starzl<sup>1</sup>.

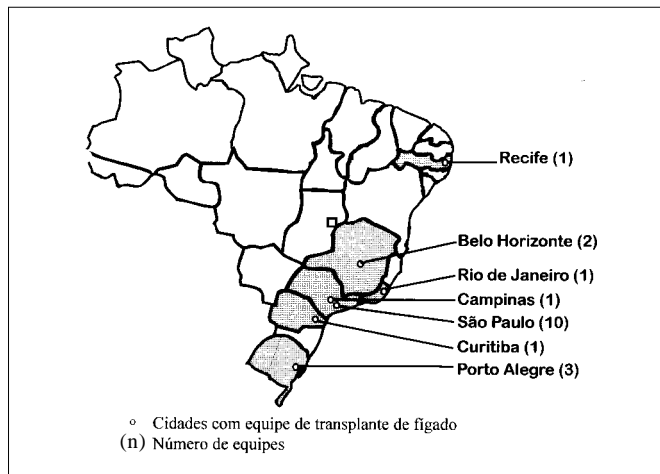
De 1963 até 1967, foram realizadas dezenas de tentativas em diferentes países por inúmeros autores, e apenas neste ano é que houve o primeiro resultado favorável. Tratava-se de uma menina de 2 anos de idade, portadora de um colangiocarcinoma. Esta menina, cujo nome é Júlia Rodriguez e descendente de hispânicos, veio a falecer 13 meses depois, em decorrência de metástases da doença original. Ainda neste ano, Starzl apresentou à imprensa de seu país os quatro primeiros

sobreviventes, mostrando que o transplante de fígado já era uma realidade. Pretendia obter apoio da população para a doação de órgãos e aumentar o número dos beneficiados com este procedimento<sup>1</sup>.

O ano de 1967 é histórico no desenvolvimento dos transplantes. Neste ano foi realizado o primeiro transplante cardíaco, com enorme repercussão na imprensa leiga<sup>2</sup>. Desde então, e até 1972, foram realizadas tentativas de transplantes de fígado em todo o mundo. Mesmo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram tentados vários transplantes por duas equipes diferentes<sup>3,4</sup>. Como aconteceu nos demais países, os resultados não foram os esperados e praticamente interromperam-se todos os programas. Apenas quatro serviços permaneceram desenvolvendo programas constantes de transplante de fígado até o final da década de 80. São os serviços de Thomas Starzl, ainda em Denver, nos EUA<sup>5</sup>, o de Roy Calne, em Cambridge, na Inglaterra<sup>6</sup>, o de Ruud Krom, em Gröningen, na Holanda<sup>7</sup>, e o de Rudolf Pichlmayr, em Hannover, na Alemanha<sup>8</sup>. Os resultados ainda deixavam muito a desejar, com índice de mortalidade bastante elevado. Em 1978, ocorreu um fato importante para o desenvolvimento dos programas de transplantes que foi o aparecimento de uma nova droga imunossupressora, a ciclosporina.

Esta droga foi utilizada, inicialmente, em Cambridge por Calne, em transplante de rim com a ressalva de que era muito nefrotóxica<sup>9</sup>. No entanto, Starzl, agora em Pittsburgh, utilizou a ciclosporina a partir de 1980, em doses menores do que as utilizadas em Cambridge, e obteve resultados satisfatórios que favorecem enormemente o desenvolvimento dos programas de transplantes a partir de então<sup>10</sup>.

Um outro marco no desenvolvimento do transplante de fígado aconteceu em 1983. Neste ano, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos promoveu uma reunião em Washington, envolvendo especialistas de diversas áreas, para definir consensualmente alguns aspectos controversos do transplante de fígado. Esses especialistas tinham como



**Fig. 1** — Distribuição geográfica das equipes que realizaram transplante de fígado no Brasil.

objetivo analisar a situação do transplante de fígado naquele momento. Por esta época, já haviam sido realizados ao redor de 500 transplantes<sup>11</sup>. Quais seriam as suas indicações? Quais os recursos mínimos necessários para implementar um programa desse tipo? Quais seriam as necessidades institucionais? Quais seriam os pacientes candidatos a esse procedimento de altíssimo custo, com índices muito altos de mortalidade, na ocasião acima de 50-60%? Chegou-se a um consenso, publicado em janeiro de 1984<sup>12</sup>. Neste consenso, definiram-se as principais indicações, contra-indicações, as necessidades institucionais e, mais do que isso, talvez o aspecto mais importante do encontro foi o posicionamento de que o transplante de fígado deixava de ser considerado um procedimento experimental para ser um procedimento terapêutico. Esta colocação, aprovada pelo Ministério da Saúde dos EUA, fez com que as empresas de seguro-saúde fossem obrigadas a arcar com os custos do transplante. Até então, o transplante experimental era mantido por agências financiadoras de projetos de pesquisa científica. A partir de 1983, passou a ser obrigação dos sistemas de seguro-saúde nos Estados Unidos. Essa colocação extrapolou para o mundo todo, principalmente para a Europa. Por esse consenso, o transplante de fígado deveria ser indicado nos portadores de doença hepática crônica progressiva e irreversível, sem alternativas tradicionais de tratamento, e que não houvesse contra-indicações. As contra-indicações definidas nesse consenso foram: trombose de veia porta, hipoxemia por *shunt* pulmonar, sepse extra-hepática, tumores malignos extra-hepáticos, tumores primários com metástase, doença cardiovascular avançada, nefropatia grave, portadores de vírus da he-

patite B replicantes (AgHBs e AgHbe positivos) e idade maior de 55 anos. Além disso, deveria haver uma perfeita compreensão do procedimento pelos pacientes e familiares. Como veremos adiante, muitas dessas limitações não foram respeitadas, produzindo aperfeiçoamentos técnicos ou terapêuticos largamente difundidos na atualidade.

Outro evento importante na história do transplante de fígado ocorreu em Pittsburgh, em setembro de 1987. Nessa época, realizou-se um simpósio internacional para homenagear Starzl pelos seus 25 anos de dedicação aos transplantes. Nesse simpósio, Folkert Belzer, da Universidade de Wisconsin, apresentou uma nova solução de preservação de órgãos, chamada de solução de UW-Belzer, posteriormente comercializada sob o nome de *Viaspan*<sup>®</sup>. Essa solução permite preservar o fígado por um tempo muito maior que com as soluções anteriores. Com um tempo de isquemia a frio de até 24 horas, o transplante de fígado passou a ser realizado de forma semi-eletiva, facilitando enormemente a logística do procedimento e a programação do centro cirúrgico<sup>13</sup>.

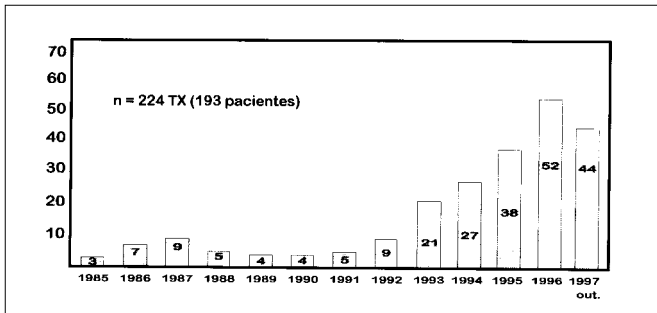
O primeiro transplante de fígado bem sucedido na América Latina foi realizado também no Hospital das Clínicas, pela equipe da Unidade de Fígado, no dia 1º de setembro de 1985. Tratava-se de uma moça de 20 anos, portadora de um tumor primário de fígado. Essa paciente teve evolução pós-operatória satisfatória, mas também faleceu 13 meses depois em decorrência de recidiva da doença original. A partir de então, a Unidade de Fígado passou a realizar, rotineiramente, o procedimento e, até 1989, numa quantidade de 4 a 6 transplantes por ano. Em 1988, o grupo descreveu o primeiro transplante *inter vivos* de fígado, empregando doador vivo relacionado<sup>14</sup>.

O segundo grupo a realizar transplante de fígado com sucesso no País foi o do Instituto da Criança, em 1989, que também pertence ao Hospital das Clínicas. A partir daí, diversos outros passaram a se interessar pelo procedimento, inicialmente em São Paulo e, depois, em outros Estados. Existem, atualmente, 19 centros que realizam ou já realizaram transplantes de fígado no Brasil, dos quais dez se localizam na cidade de São Paulo (fig. 1).

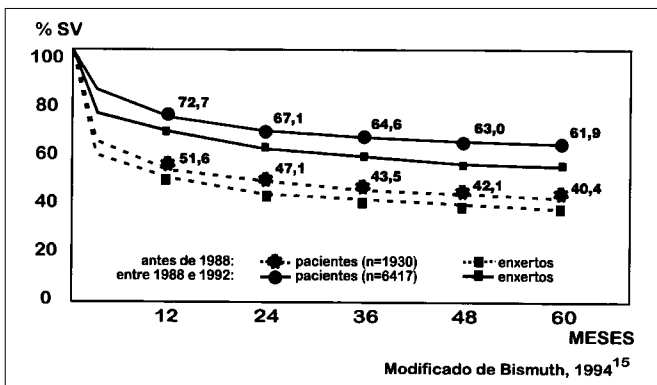
A Unidade de Fígado vem realizando o procedimento de forma contínua desde o início do programa, com aumento progressivo do número de transplantados a partir de 1991 (fig. 2).

## INDICAÇÕES

Em 1993, portanto dez anos depois do consenso de Washington, realizou-se um novo consenso, em



**Fig. 2** — Número de transplantes realizados pela Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas, por ano.



**Fig. 3** – Sobrevivência (SV) de pacientes e de enxertos de transplantes de fígado realizados na Europa, em dois períodos (antes de 1988 e entre 1988 e 1992).

Paris, agora patrocinado pelo Ministério da Saúde da França<sup>15</sup>. Por essa ocasião, já haviam sido realizados ao redor de 20.000 transplantes, a metade na Europa. Um dos fatores que motivou essa reunião foi a observação de melhora significativa dos resultados a partir de 1988 (fig. 3). Essa reunião teve como objetivos definir a situação atual da indicação, das contra-indicações de natureza “hepática”, das contra-indicações de natureza “sistêmica”, as indicações controversas e o papel do transplante de fígado *inter vivos*. Com pequenas variações, as conclusões advindas desse consenso são respeitadas pela maior parte dos centros transplantadores.

Quanto à indicação, o transplante destina-se para o paciente portador de doença hepática aguda ou crônica em fase terminal. Existem algumas doenças nas quais as indicações são tranquilas e aceitas de forma unânime. São aquelas que apresentam uma evolução conhecida, definida, e que têm pequena probabilidade de recidivar no fígado transplantado. As principais doenças com esse tipo de indicação são a cirrose biliar primária, a colangite esclerosante primária, a atresia de vias biliares, a hepatite crônica auto-imune e a insuficiência hepática aguda grave, também chamada

de “hepatite fulminante”. Evidentemente, em cada uma delas, existe um momento certo para o transplante, de forma a não indicá-lo muito precocemente, quando o paciente pode apresentar ainda mais alguns anos de vida produtiva, e também não indicá-lo muito tardiamente, quando as condições gerais do paciente estarão deterioradas e o resultado do procedimento não será tão satisfatório<sup>16-18</sup>.

### INDICAÇÕES “CONTROVERSAS”<sup>19</sup>

Existem algumas outras doenças, bastante comuns, que são de indicação chamada de controversa, ou que, pelo menos, existem centros que defendem um tipo de posição em relação à indicação e, outros, posições diferentes. Isto diz respeito, principalmente, às doenças hepáticas crônicas de natureza viral (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e outros vírus hepatotróficos) e à cirrose por álcool. Deve-se enfatizar que, dessas indicações, a mais controversa é a do paciente portador de cirrose pelo vírus da hepatite B. Esse vírus, freqüentemente, reinfecta o fígado transplantado e, muitas vezes, produz evolução mais grave do que aquela que produziu no fígado original<sup>20</sup>. Todavia, existem diversas drogas antivirais surgindo no mercado que estão permitindo um controle da recidiva nesses pacientes. Trata-se da gama globulina hiper-imune, do lamivudine, do ganciclovir e famciclovir, entre outras. A cirrose pelo vírus C é de indicação mais tranqüila. A maior parte dos centros indica o transplante nesses pacientes<sup>21</sup>. É importante assinalar que, freqüentemente, o vírus volta a agredir o novo fígado, aparentemente de forma mais lenta que o vírus B, permitindo uma qualidade de vida bastante satisfatória, com função hepática normal e quase sempre com alterações enzimáticas discretas. Também aqui se pode recorrer a drogas antivirais (ribavirina) para controlar essas alterações, de modo geral com bom resultado.

Outra indicação controversa é citada na cirrose pelo alcoolismo crônico<sup>22</sup>. Primeiramente, é importante confirmar que o paciente que vai se submeter a esse tipo de procedimento esteja abstinentemente e que a equipe tenha razoável segurança de que não vai retornar ao álcool após o transplante. Para isso, é fundamental que se dê um suporte psicológico e psiquiátrico de forma a reassurá-lo no seu objetivo de interromper o hábito. De qualquer forma, é nossa opinião que não compete ao médico excluir o paciente dessa possibilidade terapêutica pelo fato de ter desenvolvido a doença hepática pelo álcool. Se por acaso algo nesse sentido deve ser feito, cabe às autoridades de saúde

pública do País e não pelo médico. Este tem o dever de tratar o paciente, independentemente da natureza da doença que o levou à insuficiência hepática terminal. Outra situação, infelizmente bastante comum, é a do paciente que tem carcinoma hepatocelular desenvolvido como complicação da doença hepática crônica. Como se sabe, diversas doenças acabam levando, na sua fase terminal, ao desenvolvimento de um tumor primário do fígado — o hepatocarcinoma. É freqüente com o vírus C, acontece com o vírus B, com a colangite esclerosante, entre outras. É importante que o tumor esteja numa fase inicial e seja pequeno. A maior parte dos grupos classifica o hepatocarcinoma como pequeno o tumor que tem menos que 3 a 5cm de diâmetro. O paciente, cujo transplante é realizado nessas condições, apresenta evolução pós-operatória não muito diferente daquela dos que são operados sem tumor. Para aqueles com tumores maiores, cada vez mais está se vendo que a recidiva acaba ocorrendo, e levando a índices de sobrevida, a longo prazo, que vão progressivamente decrescendo à medida que o tamanho do tumor é maior<sup>23</sup>. Por isso, é importante acompanhar os portadores de doença hepática crônica de perto, por meio de marcadores tumorais, como a alfa-fetoproteína, e com métodos de imagem, como o ultra-som, visando à detecção precoce dos tumores quando são menores que 3cm. O transplante, nesta situação, tem indicação de prioridade, uma vez que, se demorarmos muito para realizá-lo, o tumor vai se desenvolver e atingir tamanho que torna o transplante proibitivo.

### CONTRA-INDICAÇÕES<sup>23</sup>

#### 1) Hepáticas

No que se refere à contra-indicação de natureza hepática, duas situações devem ser consideradas. A primeira contra-indicação ocorre nos pacientes que apresentam tumor primário de grande tamanho ou múltiplo. Nessa situação, a expectativa de sobrevida é pequena e não atinge 20%. Por isso, de modo geral, não se realiza o transplante nessas condições. Ainda no que se refere aos tumores primários do fígado, deve-se fazer alguns comentários ao colangiocarcinoma de grandes dutos biliares. Especialmente nessa situação, a recidiva é a regra, com a disseminação da doença no pós-operatório. É o tipo de tumor mais freqüente na colangite esclerosante e nas doenças fibrocísticas do fígado. A segunda contra-indicação hepática refere-se ao tumor metastático com doença exclusiva no fígado. Essa situação é encontrada com alguma freqüência, por exemplo, em portadores de

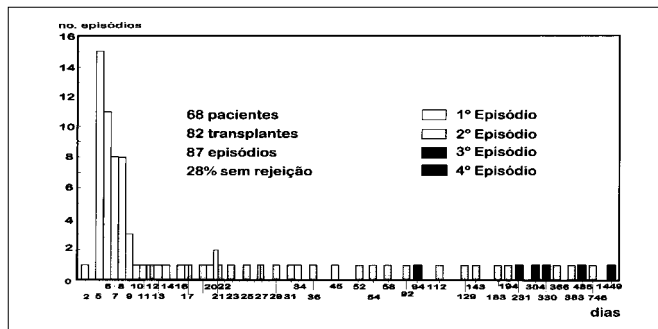
metástase hepática de câncer de cólon e reto, cujo tumor primário já foi ressecado. O transplante não apresenta bom resultado nessa situação, uma vez que, freqüentemente, o paciente desenvolve recidiva tumoral em outros locais e, eventualmente, no próprio fígado transplantado. Alguns tipos de metástases, como as dos tumores neuroendócrinos, os chamados apudomas, merecem atenção especial. Alguns desses tumores apresentam metástases hepáticas em grande quantidade, são muitas vezes sintomáticos e de crescimento muito lento. Existem grupos que defendem a realização de transplante nesses pacientes, mesmo que não seja um procedimento curativo. Provavelmente, irão desenvolver recidiva tumoral, porém com sobrevida longa e de boa qualidade<sup>24,25</sup>.

#### 2) Sistêmicas<sup>19</sup>

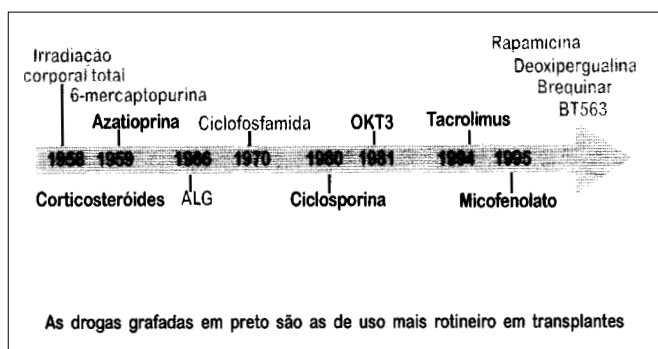
Evidentemente, é necessário que o paciente tenha uma condição sistêmica que possa suportar um procedimento do porte do transplante de fígado. Deve ter uma condição cardiocirculatória adequada, com função cardíaca próxima do normal, e função pulmonar também preservada. É importante ressaltar os portadores de síndrome hepatopulmonar decorrente da própria insuficiência hepática. Trata-se de alteração hemodinâmica característica do hepatopata, algumas vezes com *shunt* arteriovenoso importante, levando até à cianose periférica, baqueteamento de dedos, etc. Apesar de recuperação lenta, é potencialmente reversível com o transplante de fígado. De per si, não representa contra-indicação. A contra-indicação pulmonar é no paciente que apresenta doença pulmonar crônica avançada e que, evidentemente, não tem nenhuma relação com a doença hepática.

Também o sistema nervoso central deve estar íntegro, com todas suas capacidades ativas, para que se possa ter uma qualidade de vida satisfatória após o transplante. Também aqui se deve excluir a encefalopatia que surge, freqüentemente, na evolução do hepatopata crônico. Essa complicação é, geralmente, reversível com o transplante. Fazem exceção aqueles que apresentam encefalopatia porto-sistêmica com grandes *shunts* porto-sistêmicos, naturais ou cirúrgicos, de longa duração. Nessa situação, podem apresentar alterações graves do sistema nervoso central, eventualmente não reversíveis com o transplante.

Outra condição sistêmica que deve ser observada é a insuficiência renal. Sabe-se que o paciente portador de doença hepática crônica em fase terminal sempre apresenta algum grau de comprometimento da função renal. Essa alteração é secundária à insuficiência hepática, e é chamada de



**Fig. 4** – Episódios de rejeição celular aguda no período de agosto de 1985 a fevereiro de 1995 na Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas.



**Fig. 5** – Imunossupressão em transplantes.

insuficiência renal funcional, ou insuficiência renal hepática ou, às vezes, de síndrome hepatorenal. Também aqui se trata de condição funcional, não orgânica, que é totalmente reversível com o transplante de fígado. Aliás, é importante comentar que, nessas condições, pode-se ter algumas dificuldades em relação à função renal durante alguns dias ou semanas de pós-operatório. Ulteriormente, evoluem com função renal normal.

Sabe-se, ainda, que existem doenças que comprometem o fígado e o rim, ou o fígado e o coração. É possível realizar um transplante duplo que envolva o fígado e o rim, ou o fígado e o coração, de forma a resolver, num só tempo cirúrgico, ambos os problemas.

**IMUNOSSUPRESSÃO E TRANSPLANTE DE FÍGADO**

À primeira vista, a principal dificuldade do transplante de fígado é técnico: a doença compromete gravemente todos os sistemas orgânicos, há problemas sérios de coagulação sanguínea, há grande quantidade de vasos colaterais nas áreas de dissecação, que são frágeis e sangram facilmente, há a insuficiência hepática que produz metabolismo alterado de drogas empregadas durante a

anestesia, há, enfim, um sem número de alterações que tornam o procedimento operatório bastante complexo. Todavia, atualmente, o transplante de fígado é bem padronizado, tanto no que se refere à técnica operatória quanto à anestésica.

O transplante de fígado produz, com frequência, rejeição. Discute-se a existência da rejeição chamada de superaguda, de natureza humoral. A rejeição chamada de celular aguda é verificada em 30% a 70% dos casos, especialmente nas primeiras duas semanas após o transplante, mas pode ocorrer em qualquer época após o procedimento (fig. 4). Há, ainda, a chamada rejeição crônica, provavelmente de natureza humoral<sup>26</sup>. A grande dificuldade é manusear adequadamente os diversos esquemas conhecidos de imunossupressão para evitar as rejeições. Há padronizações, porém, que estão longe de acompanhar aquelas do ato operatório. A imunossupressão medicamentosa é obrigatória em todos os casos, mesmo naqueles em que já estão com a imunidade gravemente comprometida pela doença hepática. Aqui reside toda a dificuldade. A imunossupressão medicamentosa não pode ser excessiva a ponto de produzir infecções, nem ser leve o suficiente para permitir rejeições que, por sua vez, obriguem à utilização de drogas mais potentes. Esse equilíbrio é difícil de ser encontrado, pois são diferentes os pacientes, a idade, a condição clínica, a doença hepática, etc. Além disso, as drogas utilizadas são altamente tóxicas e produzem efeitos indesejáveis de monta em praticamente todos os casos.

Atualmente, o arsenal disponível para o controle da imunossupressão dos transplantados inclui muitas drogas, algumas empregadas há várias décadas (corticosteróides, azatioprina e globulinas antilinfocíticas). Outras têm pouco mais de 10 anos (ciclosporina, globulinas antitímocíticas e anticorpos monoclonais antilinfócitos CD<sub>3</sub>). Outras, ainda, são de introdução mais recente, como é o caso do tacrolimus (FK 506 — Progra<sup>®</sup>), do micofenolato mofetil (RS 61443 — Cellcept<sup>®</sup>) e de diferentes preparações biológicas que atuam em diferentes etapas da resposta imune. Há diversas outras que são ainda experimentais cuja aplicação clínica está apenas começando. É o caso da rapamicina, do brequinar, da desoxispergualina, da mizoribina, entre tantas outras<sup>27</sup> (fig. 5).

A maior parte dos centros que realizam transplante de fígado utiliza o chamado esquema triplice de imunossupressão, baseado em corticosteróides, ciclosporina e azatioprina. Como a ciclosporina é droga de absorção imprevisível, e que sofre alterações consideráveis em diversas situações clínicas, além de interferir e sofrer interfe-

<b>Tabela — Esquema de imunossupressão utilizado pela Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas</b>			
	<b>Prednisona ou prednisolona</b>	<b>Ciclosporina</b>	<b>Azatioprina</b>
Intra-operatório	1g EV após a revascularização		
Pós-operatório até 1 mês	reciclagem (mg/dia) A- 200-160-120 80-40-20 C- 100-80-60 40-20-10	10mg/kg VO 12/12h (nível*: 300/350ng/mL)	1mg/kg VO
1º ao 3º mês	A- 20 a 15mg/d C>20kg - 7,5mg/d C<20kg - 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 250/300ng/mL	1mg/kg VO
4º ao 6º mês	A- 10 a 15mg/d C>20kg - 5,0mg/d C<20kg - 2,5mg/d	VO 12/12h nível: 200/250ng/mL	1mg/kg VO
7º ao 12º mês	A- 10 a 15mg/d C- 2,5 a 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 150/200ng/mL	1mg/kg VO
Após 1 ano	A- 5mg/d C- 2,5 a 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 100/200ng/mL	1mh/kgVO

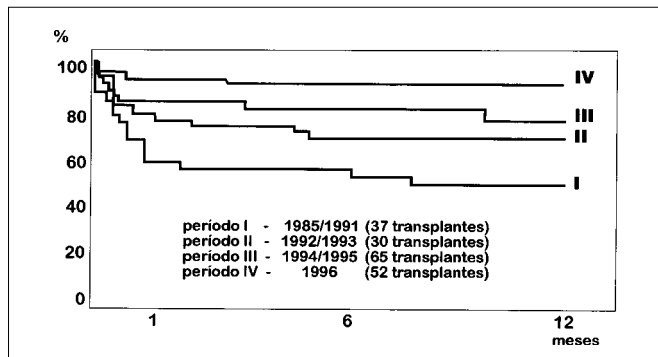
A = adultos; C = crianças; \* nível sanguíneo da droga avaliado por imunofluorescência polarizada (TDX) monoclonal.

rência com muitas drogas, seus níveis séricos devem ser monitorizados frequentemente. A Unidade de Fígado utiliza o esquema apresentado na tabela acima.

O equilíbrio no uso dessas drogas é fundamental. Deve ser feito com bastante cuidado para evitar tanto a rejeição quanto a infecção, que podem ser extremamente graves, especialmente na fase pós-operatória imediata. Apesar desses cuidados, temos que nos defrontar com as complicações inerentes a esses medicamentos. No caso dos corticosteróides, observam-se retenção hídrica e salina, ganho de peso, fácies de lua cheia (e as demais alterações verificadas na síndrome de Cushing: acne, estrias, atrofia de pele, hirsutismo, etc.), dificuldades no controle de glicemia, da pressão arterial, alterações oculares, especialmente no uso muito prolongado de doses altas (catarata e glaucoma). Deve-se assinalar, ainda, a osteoporose e complicações gástricas<sup>26</sup>. A azatioprina também produz efeitos adversos, embora, geralmente, menos evidentes. Ressaltam-se a depressão da medula óssea, com a conseqüente redução dos elementos figurados no sangue periférico. São observados, geralmente, após duas ou mais semanas de uso e são agravados pela associação de drogas que também interferem com a produção desses elementos medulares, como o trimetoprima-sulfametoxazol e o ganciclovir. Outros efeitos mais raros da azatioprina nas doses empregadas incluem alopecia transitória, estomatites e altera-

ções da mucosa intestinal, produzindo desconforto, cólicas e diarreia. Excepcionalmente (menos de 3% dos casos), podem-se observar alterações nas provas de função hepática, principalmente aumento dos níveis séricos das enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase)<sup>27</sup>.

A ciclosporina foi a droga responsabilizada pela "revolução" dos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea na década de 80. Age inibindo a proliferação e diferenciação dos linfócitos T, responsáveis pela rejeição celular aguda. Assim, não interfere com a produção dos demais elementos figurados do sangue (hemácias, plaquetas e série mielocítica). Sua absorção é imprevisível e influenciada por uma série de condições comuns na prática médica: diarreia, vômitos, conteúdo de gorduras da dieta, relação com alimentação, presença de drenagem da bile, etc. É metabolizada pelo fígado e inúmeras drogas interferem em seus níveis séricos. Assim, as que estimulam o sistema enzimático P-450 produzem metabolismo mais rápido da ciclosporina e diminuem seus níveis sanguíneos: barbitúricos, fenitoína, rifampicina, isoniazida, carbamazepina, norfloxacin, entre outras. Por outro lado, as drogas que são metabolizadas por esse sistema enzimático ou que o inibem produzem aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina e, conseqüentemente, sua toxicidade. É o caso do diltiazem, eritromicina, verapamil, antiinflamatórios não-hormonais, anticoncepcionais, e compostos imidazólicos (cetoconazol,



**Fig. 6** - Sobrevida atuarial dos pacientes submetidos a transplante na Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas, em diferentes períodos.

fluconazol, etc.)<sup>26</sup>.

Como já se disse, a ciclosporina é droga tóxica cujo uso deve ser cuidadosamente monitorizado com dosagem de seus níveis sanguíneos. A principal toxicidade é renal. Produz oligúria, uremia, hiperpotassemia, acidose tubular renal e hipertensão arterial. Essas alterações são constantes e, em maior ou menor grau, afetam praticamente todos os que a recebem. Outros efeitos adversos incluem hiperplasia gengival, hirsutismo, diabetes, aumento dos níveis de ácido úrico e de colesterol no sangue. As reações neurológicas também são comuns: tremores de extremidades, cefaléia, sensação de calor nas extremidades, rubor facial e, muito raramente, convulsões<sup>26</sup>.

### RESULTADO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante de fígado é procedimento realizado com o objetivo de restabelecer as condições de saúde extremamente depauperadas do hepatopata crônico. Isso é obtido na maior parte dos casos e, algumas vezes, de forma surpreendente. A melhora do estado geral, o ganho de proteína muscular, o aumento de peso (muitas vezes exagerado) fazem com que depois de alguns meses os pacientes se tornem praticamente irreconhecíveis. Evidentemente, no início da formação da experiência da Unidade de Fígado, os resultados não eram tão bons. À medida que o tempo foi passando e a casuística aumentando, o procedimento tornou-se rotineiro e os resultados foram melhorando progressivamente, atingindo, hoje, valores semelhantes aos referidos por centros de referência no exterior (fig. 6). Esses resultados são possíveis graças à dedicação de uma equipe multidisciplinar de profissionais que incluem enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, biólogos, nutricionistas e médicos de diferentes

especialidades (clínicos, cirurgiões, intensivistas, patologistas, anestesistas, infectologistas), todos dedicados ao tratamento tão complexo de hepatopatas terminais num serviço público, onde as deficiências e carências são exaltadas diariamente. Apesar disso, cerca de 40% dos pacientes indicados para transplante morrem antes que consigam um órgão. A falta de doadores é fato bastante conhecido e a equipe trabalha com capacidade ociosa. Com a mesma equipe atualmente disponível seria possível realizar pelo menos o dobro de procedimentos. Além disso, a alocação de órgãos não obedece a uma seqüência lógica de prioridades.

### ASPECTOS LEGAIS DA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS NO BRASIL

A lei de doação de órgãos, sancionada pelo Presidente Itamar Franco, em 1993, era muito favorável. Desde então, é obrigatória a notificação de um paciente com morte encefálica. Por ela, qualquer serviço, público ou privado, que apresenta um paciente que esteja nessas condições deve notificar o fato à secretaria de saúde do seu Estado. A partir daí, devem ser tomadas providências, pela secretaria de saúde, para que esse paciente seja eventualmente aproveitado como doador de órgãos. Além disso, para que se pudesse utilizar um órgão para transplante, era necessário que o doador tivesse manifestado esse desejo em vida ou, então, que um familiar concordasse com a doação. No entanto, uma nova lei foi recentemente aprovada no Congresso e sancionada pelo presidente Fernando Henrique Cardoso, que é a da chamada doação presumida. Segundo essa lei, toda pessoa que morre tem seus órgãos passíveis de serem retirados para transplante, a menos que o doente tenha declarado em vida que não deseja ser doador. Um aspecto favorável é que todo cidadão pode declarar se quer ser doador de órgãos por ocasião da obtenção da carteira de motorista ou de identidade. Aqueles que não fizerem essa declaração são presumidamente doadores de órgãos. Somos, em princípio, contrários a essa doação presumida por duas razões: a primeira é que a principal dificuldade para a obtenção de órgãos para transplante não é a recusa familiar. O índice de recusa dos familiares para doação de órgãos situa-se ao redor de 20% a 25%, semelhantes aos observados na Europa e nos Estados Unidos. A segunda razão, e certamente a mais importante para obtenção de órgãos para transplante, diz respeito ao atendimento básico de saúde, que, como sabemos, é bastante precário em todo o País. Naturalmente, se o paciente

que apresenta politraumatismo, ferimento por arma de fogo, ou coisas desse tipo, não receber um atendimento básico adequado, e não for mantido de forma satisfatória, sua recuperação será difícil. Também dificilmente será um bom doador, pois suas condições gerais vão se deteriorar rapidamente. É a regra. Além disso, a doação presumida pode ferir crenças religiosas ou grupos sociais que são contra a doação de órgãos em determinadas circunstâncias. Em nenhum país com doação presumida o critério é aceito pelos médicos. Sempre solicitam a aprovação dos familiares. A nosso ver, o principal problema relacionado com a doação de órgãos diz respeito ao péssimo atendimento básico de saúde.

Um aspecto importante da nova lei é que, na sua regulamentação, se prevê a alocação dos órgãos por uma lista única de candidatos por Estado da Federação. Essa lista única tem a grande vantagem de evitar que órgãos sejam desviados para pacientes com mais recursos econômicos ou por influências de outras naturezas. Os critérios para alocação passam a ser exclusivamente técnicos: emergência, compatibilidade imunológica, de tamanho e ordem de entrada na lista.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Küss R, Bourget P. El hígado, el páncreas y el intestino. In Küss R, Bourget P (eds). *Una historia ilustrada del trasplante de órganos*. Rueil-Malmaison, Sandoz, 1992; 76-90.
- Küss R, Bourget P. El corazón. In Küss R, Bourget P (eds). *Una historia ilustrada del trasplante de órganos*. Rueil-Malmaison, Sandoz, 1992; 105-33.
- Raia S, Pinto I, Lopes JD *et al*. *Transplante de fígado*. (Monografia apresentada à Academia Nacional de Medicina.) Rio de Janeiro, 1969.
- Gonçalves EL, Machado MCC, Bevilacqua RG *et al*. *Transplante de fígado. Estudo clínico-experimental*. 21º Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, Recife, 1969.
- Starzl T, Iwatsuki S, Shaw Jr BW *et al*. Analysis of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4(suppl): 47-9.
- Rolles K, Williams R, Neuberger J, Calne R. The Cambridge and King's College Hospital experience of liver transplantation, 1968-1983. *Hepatology* 1984; 4(suppl): 50-5.
- Krom RAF, Gis CH, Houthoff HJ *et al*. Orthotopic liver transplantation in Groningen, the Netherlands (1979-1983). *Hepatology* 1984; 4(suppl): 61-5.
- Pichlmayr R, Brölsch CH, Wonigeit K *et al*. Experiences with liver transplantation in Hannover. *Hepatology* 1984; 4(suppl): 56-60.
- Calne RY, Thiru S, McMaster P. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1.323-7.
- Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin-A and prednisone. *N Engl J Med* 1981; 305: 266-9.
- Scharschmidt BF. Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology* 1984; 4(suppl):95-101.
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4(suppl):107-10.
- Jamieson NV, Sundber GR, Lindell S *et al*. Successful 24-hour liver preservation: a preliminary report. *Proceedings of the International Organ Transplant Forum*, Pittsburgh, EUA, 1987; 74.
- Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from living donors. *Lancet* 1989; 2: 497.
- Bismuth H. The need for a consensus agreement on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 1-2.
- Williams R, Wendow J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20 (suppl): 5-10.
- Benhamou J-P. Indications for liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 11-3.
- Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 14-9.
- Calne R. Contraindications to liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 3-4.
- Van Thiel DH, Wright HI, Fagioli S. Liver transplantation for hepatitis B virus-associated cirrhosis: a progress report. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 20-3.
- Ascher NL, Lake JR, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 24-7.
- Krom RAF. Liver transplantation and alcohol: who should get transplants? *Hepatology* 1994; 20(suppl): 2.832.
- Pichilmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20(suppl): 33-40.
- Lang H, Oldhafer K.J, Weimann A *et al*. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 347-54.
- Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B *et al*. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 355-64.
- Klintmalm G. Induction and maintenance of immunosuppression. In Busuttil R, Klintmalm G. (eds). *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Saunders, 1996; 741-53.
- Husberg BS. Treatment of acute and chronic rejection. In Busuttil R, Klintmalm G. (eds). *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Saunders, 1996; 754-9.