

## TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante do fígado é uma opção de tratamento importante para pacientes com insuficiência hepática aguda, doença hepática terminal e neoplasia hepática primária. Entretanto, não é a opção de tratamento inicial para as doenças hepáticas, sendo a solução para doenças avançadas após a falência do tratamento clínico.

O transplante raramente cura a doença hepática de base. Portanto, a decisão de listar um paciente para transplante é uma análise de risco-benefício na qual os riscos inerentes à cirurgia, doença recorrente e imunossupressão de longo prazo devem ser ponderados em relação aos benefícios potenciais do transplante. Esses benefícios diferem para cada paciente, mas incluem melhorias na sobrevivência, prevenção de complicações de longo prazo e melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Na maioria dos casos, os riscos associados à doença recorrente não superam os benefícios do transplante de fígado.

A indicação do transplante hepático tem por objetivo prolongar a vida do paciente proporcionando satisfatória qualidade de vida e recuperação da capacidade de trabalho. Os candidatos à espera do transplante hepático devem atender aos requisitos fundamentais:

- Estabelecimento do diagnóstico específico da doença;
- Demonstração inequívoca da gravidade da doença mediante provas documentadas;
- Identificação de possível complicação que poderá prejudicar a sobrevivência do paciente;
- Estimativa da sobrevivência do paciente submetido ou não ao transplante.

Na seleção do paciente para a realização do transplante hepático é fundamental escolher dentre os portadores de insuficiência hepática terminal aqueles que, embora preenchendo as condições para o transplante, não sejam portadores de outras doenças concomitantes que impliquem em curta expectativa de vida. É fundamental que o candidato tenha ciência não somente dos riscos do procedimento operatório em si, mas que aceite correr estes riscos. É importante também a avaliação de fatores extra hepáticos que possam aumentar os riscos do transplante ou reduzir a probabilidade de sobrevivência.

São candidatos para avaliação de receptor como transplante de fígado, pacientes portadores das seguintes patologias, conforme o Sistema Nacional de Transplantes, Portaria de Consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017, capítulo VI, sessão IV, Módulo de Fígado.

### INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é um procedimento terapêutico adotado para pacientes portadores de doença hepática crônica ou aguda nos quais os tratamentos conservadores não se mostraram efetivos.

O transplante hepático somente deve ser indicado quando a probabilidade de sobrevivência e qualidade de vida forem maiores que quando adotado método terapêutico convencional. Assim, pacientes com doença hepática grave e progressiva, seja crônica ou aguda, que não se beneficiem com outro tratamento alternativo deverão ser submetidos ao transplante

- **DOENÇA HEPATOCELULAR (NÃO BILIAR)**

A cirrose hepática constitui a principal doença hepatocelular com indicação de transplante. No entanto, nem todos os portadores de cirrose necessitam de transplante. O procedimento é considerado naqueles pacientes com sinais de descompensação hepática. A função hepática pode ser mensurada através do Escore de Child-Pugh – Quadro 2. Para calcular esse escore são utilizadas as seguintes variáveis: presença de ascite e encefalopatia, valores dos níveis séricos de albumina, tempo de protrombina ou RNI e bilirrubina. Pacientes que tiveram sete ou mais pontos, ou seja, classificação B e C, devem ser avaliados para o transplante hepático.

Escore Child-Pugh para estadiamento cirrose

PONTOS	1	2	3
<b>Bilirrubina</b>	<2,0 mg/dL	2,0-3,0 mg/dL	>3,0 mg/dL
<b>Albumina</b>	>3,5g/dL	2,8-3,5g/dL	<2,8 g/dL
<b>Ascite</b>	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
<b>Encefalopatia</b>	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
<b>Tempo De Protrombina (acima do controle) ou RNI</b>	<4 segundos ou RNI <1,7	4-6 segundos ou RNI 1,7 -2,3	>6 segundos ou RNI >2,3
<b>Resultado:</b>	<b>Child A: 5-6 pontos</b>	<b>Child B: 7-9 pontos</b>	<b>Child C: 10-15 pontos</b>

Outro escore que mensura a gravidade da doença é o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD Na) que é calculado com o uso de uma calculadora eletrônica utilizando valores de bilirrubina, creatinina, RNI e sódio sérico. Os valores variam de 6 a 40. Quanto maior o valor de MELD, pior o prognóstico. Para inscrição na lista de transplante, o paciente deve ser maior de 12 anos e ter pelo menos 15 pontos no escore de MELD-Na. Para menores de 12 anos, utiliza-se o escore PELD, que também utiliza os valores de bilirrubina, albumina e RNI para seu cálculo, sem pontuação mínima para alocação na lista de transplante.

Nos pacientes cirróticos, a ocorrência de complicações impacta diretamente na sobrevida e são marcadores importantes na indicação do transplante. As principais complicações são:

**ASCITE**—A presença de ascite em paciente cirrótico é sinal clínico de mau prognóstico e está relacionada à disfunção renal e hemodinâmica. É indicação de transplante, independente da classificação funcional do fígado, as seguintes condições:

- Peritonite bacteriana espontânea (PBE)
- Ascite refratária ao tratamento clínico

**HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA SECUNDÁRIA A HIPERTENSÃO PORTAL** - Para a avaliação da indicação de transplante nos pacientes com hemorragia digestiva varicosa deve ser levado em consideração o grau de disfunção hepática (classificação funcional - Escore de Child-Pugh).

A falha no tratamento medicamentoso e/ou endoscópico na profilaxia secundária da HDA deve também constituir indicação de transplante.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA – É outra complicação que tem relação ao prognóstico da enfermidade. Normalmente há um fator desencadeante como hemorragia digestiva varicosa, infecções, insuficiência renal.

Isoladamente poderá ser indicação de transplante caso esteja interferindo na qualidade de vida do paciente, principalmente na presença de shunt porto-sistêmico.

Determinar a etiologia da cirrose é um fator importante na condução do paciente candidato a transplante porque dependendo da causa da doença pode ocorrer recidiva no fígado transplantado. As principais causas de cirrose são:

#### DOENÇAS HEPATOCELULARES CRÔNICAS

Cirrose hepática de etiologia viral (hepatite B e C)

Cirrose hepática autoimune

Cirrose hepática por tóxicos

Cirrose alcoólica

Cirrose criptogênica

Cirrose por doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)

#### DOENÇAS HEPÁTICAS METABÓLICAS

Hemocromatose avançada, em fase cirrótica

Doença de Wilson

Deficiência de alfa-1-antitripsina, em fase cirrótica

#### DOENÇAS HEPÁTICAS VASCULARES

Síndrome de Budd-Chiari

Doença hepática veno-oclusiva

### ● **DOENÇA COLESTÁTICA CRÔNICA**

#### CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

O transplante está indicado quando a doença hepática estiver em fase avançada. A inscrição lista está relacionada à presença de pelo menos um dado clínico-laboratorial de descompensação hepática: bilirrubina > 10 mg/dl, ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta varicosa ou osteopenia. São indicações de transplante:

- Presença de adinamia e astenia importantes
- Prurido Não Controlável Clinicamente Medicamentos (colestiramina, ácido ursodesoxicólico, anti-histamínico e fenobarbital)
- Osteopenia antes dos episódios de fraturas espontâneas.

#### COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

O transplante está indicado quando a doença hepática estiver em fase avançada. A inscrição em lista está relacionada à presença de pelo menos um dado clínico-laboratorial de descompensação hepática: bilirrubina > 10 mg/dl, ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta varicosa. São indicações de transplante:

- Presença de colangite de repetição
- Prurido de difícil controle

- Presença de adinamia e astenia importantes.

### CIRROSE BILIAR SECUNDÁRIA

Tanto no caso da cirrose biliar secundária à doença da via biliar quanto da consequente a fármacos deverá ser indicado o transplante quando houver disfunção hepatocelular importante (Child B ou C) e irreversíveis.

### ● **CARCINOMA HEPATOCELULAR**

O transplante hepático é uma das principais opções terapêuticas com fins curativos para o hepatocarcinoma. Em um mesmo procedimento, consegue-se a cura da neoplasia e hepatopatia crônica fibrosante. Serão candidatos ao transplante aqueles pacientes com diagnóstico do hepatocarcinoma (radiológico e/ou histológico) com lesão única até 5 cm ou até três nódulos menores que 3 cm e que não apresentem invasão vascular ou metástase à distância. A UNOS padronizou os critérios de downstaging, incluindo pacientes com lesão única entre 5 e 8 cm, 2 a 3 lesões  $\leq 5$  cm, com soma máxima dos diâmetros dos tumores  $\leq 8$  cm, ou 4 a 5 lesões  $\leq 3$  cm com a soma máxima dos diâmetros dos tumores  $\leq 8$  cm, sem invasão vascular ou doença extra hepática. Pacientes com esses critérios podem ser submetidos a terapias loco regionais, e se atingirem os critérios de Milão por pelo menos 3 meses, eles se tornam elegíveis para transplante hepático. Os locais mais comuns das metástases do CHC são os ossos, os pulmões e as supra- renais, portanto, o rastreamento é realizado por cintilografia óssea e tomografia tóraco- abdominal.

Outras doenças neoplásicas têm o transplante hepático com opção de tratamento:

- Tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário retirado e sem doença extra-hepática detectável
- Hemangioendotelioma epitelióide
- Hepatoblastoma
- Adenomatose múltipla irressecável bilobar extensa
- Carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática.
- Colangiocarcinoma perihilar

### ● **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (não são de agendamento ambulatorial)**

- Hepatite A aguda
- Hepatite B aguda
- Hepatite por drogas/toxinas
- Hepatite autoimune

A indicação do transplante em pacientes com insuficiência hepática fulminante apresenta caráter de urgência por causa da rapidez com que se desenvolve a falência hepática com mortalidade alta. Portanto estes casos não são agendados ambulatorialmente, devendo ser referenciados à Central de Internação de Leitos. Os casos de hepatite fulminante devem ser notificados ao MG Transplante em caráter de urgência.

Embora existam inúmeras causas de insuficiência hepática aguda s etiologias mais frequentes são hepatite viral (diversos vírus) e hepatite induzida por medicamentos.

Foram elaborados critérios que permitem a indicação precoce do transplante em pacientes com hepatite fulminante. Para inscrição na lista de transplante com prioridade altíssima, deve-se seguir um dos dois critérios abaixo:

LONDRES (O'Grady Modificada)

- RNI > 6,5 ou
- RNI >3,5, icterícia anterior à encefalopatia hepática por pelo menos 7 dias e bilirrubina sérica > 17 mg/100ml.

CLICHY

Encefalopatia hepática graus III ou IV e Fator V <20% (idade <30 anos) ou <30% (idade > 30 anos).

● **DOENÇAS METABÓLICAS DO FÍGADO**

Várias condições metabólicas hepáticas com manifestações sistêmicas podem ser tratadas com transplante de fígado. As condições metabólicas hepáticas que podem ser tratadas com transplante incluem:

- Polineuropatia amilóide familiar (qualifica-se para pontos de exceção do MELD padrão)
- Hiperossalúria primária (qualifica-se para pontos de exceção do MELD padrão)
- Fibrose cística (qualifica-se para pontos de exceção do MELD padrão)
- Deficiência de alfa-1 antitripsina
- Algumas formas de doença de armazenamento de glicogênio (tipo I e tipo IV)
- Tirosinemia
- Hemocromatose
- Doença de Wilson
- Porfiria aguda intermitente.

Nos pacientes com deficiência de alfa-1 antitripsina, fibrose cística, tirosinemia, hemocromatose e doença de Wilson, o transplante hepático geralmente é reservado para pacientes que desenvolveram doença hepática avançada ou carcinoma hepatocelular.

● **OUTRAS INDICAÇÕES**

- Síndrome hepato-pulmonar–PaO<sub>2</sub> menor que 60mm/Hg em ar ambiente
- Hipertensão porto-pulmonar
- Doença de Caroli
- Hemangiomatose, doença policística ou hemangioma gigante irredutível com síndrome compartimental.

**CONTRAINDICAÇÕES AO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

- Doença cardiopulmonar que não pode ser corrigida e que seja um risco proibitivo para cirurgia;
- Neoplasias não hepáticas que não atende aos critérios oncológicos para cura;
- Carcinoma Hepatocelular com disseminação metastática;
- Hemangiossarcoma;

- Anormalidades anatômicas que impeçam o transplante do fígado;
- Sepses não controlada;
- Insuficiência hepática aguda com pressão intracraniana sustentada >50 mmHg ou pressão de perfusão cerebral <40 mmHg;
- Não abstenção ao álcool (sendo aceito para avaliação pelo menos 3 meses de abstinência, especialmente se empenhado na cessação do etilismo, apesar da legislação brasileira exigir 6 meses);
- Não adesão persistente aos cuidados médicos;
- Falta de suporte social adequado.

A idade avançada, obesidade grave, e pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) são exemplos de contra indicações relativas ao transplante. O procedimento pode ser realizado em pessoas com mais de 70 anos de idade, desde que tenha havido uma avaliação abrangente para comorbidades.

A avaliação das contra indicações é individualizada e realizada por uma equipe multidisciplinar. Em alguns casos, contraindicações relativas podem ser superadas com tratamento adequado. A decisão de realizar o transplante é tomada com base na avaliação dos riscos e benefícios para cada paciente.

## REFERÊNCIABIBLIOGRÁFICA:

1. Portaria nº2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Ministério da Saúde.
2. EASL Clinical Practice Guideline Liver Transplantation. J Hepatol.2024 Dec; 81(6):1040-1086.
3. Castro-e-Silva Jr. *et al.* Transplante de fígado: indicação e sobrevida. Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 17 (Suplemento 3) 2002 – 83.
4. Yang J D ,*et al.* Hepatocellular Carcinoma I the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15:767.
5. Wong TC, *et al.* Analysis of Survival Benefits of Living Versus Deceased Donor Liver Transplant in High Model for End-Stage Liver Disease and Hepatorenal Syndrome.Hepatology2021;73:2441.
6. Artru F, *et al.* Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. Lancet Gastroenterol Hepatol.2024 Jun;9(6):564-576.
7. Sandy F.*etal.*The future of liver transplantation. Hepatology 80(3):p. 674-697, September 2024.
8. Lucey, MR, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transplantation 19(1):p 3-26, January 2013.
9. Batistella, S. *et al.* Evolution of Liver transplantation. Indications. Expanding Horizons. Medicina, 28, 60 (3): 412, 2024
10. Dooley, J. *et al.* Hepatic Transplantation. In: Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 13. Ed. London: Wiley Blackwell, 2018. Cap. 37, p.730-752.
11. Sistema Nacional de Transplantes, Portaria de Consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017, capítulo VI, seção IV, Módulo de Fígado. Disponível em:</bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\_03\_10\_2017.html#ANEXOIC APVI>

**AUTORES:**

Emanuella Braga de Carvalho  
Juliana Gazzi Macedo  
Luiz Otávio Freire Cangussu  
Márcio Albeny Gallo