

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

LUCIO FILGUEIRAS PACHECO MOREIRA

**“Dilemas no Transplante de Fígado em Pacientes com
Insuficiência Hepática Aguda: definir um transplante fútil e
indicar o transplante com doador vivo”**

RIO DE JANEIRO

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Nome do Autor: Lucio Filgueiras Pacheco Moreira

Título: “Dilemas no Transplante de Fígado em Pacientes com Insuficiência Hepática Aguda: definir um transplante fútil e indicar o transplante com doador vivo”

Número de volumes: 1

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica),
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial à obtenção do título de Doutor
em Medicina (Clínica Médica)

Orientadores: Henrique Sérgio Moraes Coelho
Renata de Mello Perez

RIO DE JANEIRO

2010

Pacheco-Moreira, Lucio Filgueiras

Dilemas no Transplante de Fígado em Pacientes com Insuficiência Hepática Aguda: definir um transplante fútil e indicar o transplante com doador vivo / Lucio Filgueiras Pacheco Moreira. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010.

xv, 63 f.: il; 31cm

Orientadores: Henrique Sérgio Moraes Coelho e Renata de Mello Perez

Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, 2010.

1. Insuficiência Hepática Aguda. 2. Transplante Hepático. 3. Doador vivo – Teses. I.Coelho, Henrique Sérgio Moraes (Orient.). II. Perez, Renata de Mello (Orient.). III. Universidade Federal do Rio de Janeiro. IV. Título.

Nome do Autor: Lucio Filgueiras Pacheco Moreira

Título: “Dilemas no Transplante de Fígado em Pacientes com Insuficiência Hepática Aguda:
definir um transplante fútil e indicar o transplante com doador vivo”

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica),
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial à obtenção do título de Doutor
em Medicina (Clínica Médica)

Orientadores: Henrique Sérgio Moraes Coelho e Renata de Mello Perez

Aprovada em:

Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Prof. Eduardo Rocha

Profa. Cristiane Alves Villela Nogueira

Prof. José Manoel da Silva Gomes Martinho

Prof. José Osmar Medina Pestana

Nana e Jota,...

Beth, exemplo de amiga, colega de trabalho e esposa,

Meu pai e minha mãe,

Claudio, Flavio e Marga, grandes amigos.

Agradecimentos

Ao professor doutor Henrique Sérgio Moraes Coelho e professora doutora Renata de Mello Perez por aceitarem o desafio de me orientar neste trabalho.

À médica Elizabeth Balbi amiga com a qual divido sonhos, angústias, planos e muito, muito trabalho. Não tenho dúvida que sempre foi um dos meus maiores estímulos a minha obsessão em tentar me igualar aos melhores centros de transplante do mundo.

Ao médico Marcelo Enne, grande amigo com quem divido a experiência de ter realizado mais de 400 transplantes hepáticos. Obrigado por, apesar de 14 anos trabalhando juntos, por vezes 24 horas por dia e 7 dias por semana, continuar a ser um grande braço “esquerdo” e em alguns momentos os dois braços.

Aos médicos Victor Grabois e Sandra Azevedo, por acreditarem num grupo tão jovem, carinhosamente chamado de “meninos do fígado”.

À médica Deise de Boni Monteiro de Carvalho e equipe, pelo exemplo de ser um grande centro de transplante num hospital público no Rio de Janeiro.

Ao Dr. Luiz Carlos Balbi e Sra. Vanda Balbi, pelo constante apoio.

A toda “minha” equipe:

Cirurgiões: doutor José Manuel Martinho, Jefferson Alves, Reinaldo Fernandes e Klaus Steinbruck;

Hepatologistas: Joyce Roma, Maricarmen Covelo, Luciana Agoglia, Luciana Carius, Bárbara, Fernanda, Ivan, Alícia e Karina;

Infectologista: Márcia Halpern;

Hepatologistas pediátricos: Giuseppe Santalucia e Márcia Valadares;

Intensivista pediátrico: Grace Kelly Paranhos;

Anestesistas: Lucio Auler, Rodrigo Diaz e Renato Toledo;

Enfermeiras: Cristina Araujo, Rosangela Almeida, Ciléia Santuzzi e Bárbara;

Fisioterapeuta: Denise Leite e Adriana Zilnes;

Psicóloga: Luciene e Ana;

Secretária: Noêmia Alamar;

Equipe do centro cirúrgico: Dalvinha, Julião, Ivoneide, Angélica, Naira, Márcia e Alessandra;

Obrigado por estarem sempre dispostos e disponíveis para o trabalho.

A todos que passaram pela equipe: Rodrigo Amil, Fernando Madureira, Cássia Guedes, Ana Carolina Gonzalez, Aline Peixoto, Gustavo Henrique, Flávia Ferreira, Daniela, André Soluri, Rosalice Miecnikovski, Simone Leite, Renata Ferreira, Glauber Gouvêa, Gabriela Teixeira, Roberta, Thiago, Douglas, Bruno, Igor, Daniel, Guilherme, Karla, Luciana, Roberta, Claudia, Rosalie, Eliane Moreira, Patrícia Sceaneau, Judá, Regina, Cosme (*in memoriam*), e Nádia.

Obrigado por tudo que me ensinaram e deixaram para nossa unidade de transplante de fígado.

A “meus” pacientes pela confiança e por me ensinarem o valor da vida.

Resumo

Insuficiência hepática aguda (IHA) é uma doença rara, grave e difícil de tratar. O único tratamento eficaz para pacientes com IHA é o transplante hepático. Por vezes, quando um enxerto de doador falecido é oferecido ao paciente com IHA, ele está muito grave e apesar do transplante, evolui para óbito no período per ou pós-operatório. Com o desenvolvimento do transplante hepático intervivo, passou a existir uma pressão para utilização de enxertos de doadores vivos com objetivo de reduzir o tempo de espera de um paciente com IHA por um transplante.

O objetivo deste trabalho é tentar caracterizar um transplante hepático fútil, utilizando principalmente o escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease), e avaliar a exequibilidade de um transplante hepático intervivo neste cenário de urgência.

Dois estudos foram conduzidos em pacientes com IHA. No primeiro estudo, 17 pacientes adultos com IHA que foram transplantados com doadores falecidos tiveram seus prontuários revistos para calcular o MELD num momento imediatamente antes do transplante. O MELD dos pacientes do grupo 1 que morreram após o transplante (n=8) foi comparado com o MELD dos pacientes do grupo 2 que sobreviveram ao transplante (n=9). O nível sérico de creatinina, a necessidade de diálise, de uso de aminas vasoativas e de ventilação mecânica também foram analisados nos dois grupos. No segundo estudo, analisou-se a evolução clínica de 7 transplantes hepáticos intervivos realizados em crianças com diagnóstico de IHA, dando-se ênfase a evolução e complicações dos 7 doadores vivos e das 7 crianças transplantadas.

No primeiro estudo, o valor médio do MELD em pacientes do grupo 1 foi de $51,86 \pm 12,3$ e, de $38,47 \pm 7,1$ no grupo 2 ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os valores de creatinina ($p = 0,20$), necessidade de diálise ($p = 0,25$) e de uso de aminas vasoativas ($p = 0,12$). No grupo 1 a necessidade de ventilação mecânica antes do transplante foi maior ($p = 0,01$), com risco relativo de evolução para óbito de 4,29. Em relação ao transplante intervivo (2º estudo), a sobrevida foi de 71%, semelhante ao resultado obtido com enxertos de doadores falecidos e não observamos complicações graves nos doadores.

O MELD pode ser útil na tentativa de identificar um transplante fútil no cenário da IHA e o transplante com doador vivo é exequível, com resultados iniciais satisfatórios.

Abstract

Acute liver failure (ALF) defines a rare entity with difficult treatment options. The only acceptable therapy is the liver transplantation. In many times, when a cadaveric graft is offered for a patient with ALF, the patient is already so critically ill that the chances of surviving, even with the transplant, are very small. The development of living donor liver transplantation (LDLT) brought another option to try to offer liver grafts for patients with ALF in time.

This study has the objective of classifying a futile liver transplantation based on MELD score (Model for End-stage Liver Disease) and evaluating the applicability of LDLT in this urgent scenario.

Seventeen adult patients who were submitted to an urgent liver transplant for ALF had their data reviewed. The MELD was calculated just before the transplant surgery. The patients were classified in group 1 – non survivors' (n=8), and in group 2 – survivors' (n=9). The MELD score of both groups were compared. Renal function, dialytic therapy, use of vasoactive amines, and mechanical ventilation were also evaluated in both groups.

Seven pediatric patients and their living donors submitted to LDLT for ALF in the Liver Transplantation Unit were also reviewed considering the complications presented by these donors and receptors.

The mean MELD score \pm SD was 51.86 ± 12.3 for group 1, and 38.47 ± 7.1 for group 2 ($p = 0,02$). There was no difference between the creatinine values for patients in both groups ($p=0.20$). Also, the use of vasoactive amines or the need for dialysis before

the transplant were not different ($p=0.12$ and $p=0.25$, respectively). Group 1 was more frequently submitted to mechanical ventilation, and showed a 4.29 relative risk for death after liver transplantation.

In LDLT scenario, two patients died, resulting in an overall survival rate of 71%. This result is identical to those achieved with cadaveric grafts. No mortality or major complications were observed in living donors.

The MELD score can be useful in trying to identify a futile transplant in ALF patients and LDLT is an acceptable option in selected cases, with good results.

Lista de abreviaturas e siglas

ALF – *acute liver failure* (insuficiência hepática aguda)

PPC – pressão de perfusão cerebral

Cripto – criptogênica, etiologia indeterminada

CTI – centro de terapia intensiva

DDI - didanosina

HELLP – hemolysis, elevated liver-enzyme levels, and low platelet count

HGB – Hospital Geral de Bonsucesso

PIC – pressão intra-craniana

IHA – insuficiência hepática aguda

IMC – índice de massa corporal

INR – international normalized ratio

LDLT – living donor liver transplantation

MAO – monoamina oxidase

MELD – model for end-stage liver disease

RR – risco relativo

SIRS – *systemic inflammatory response syndrome* (síndrome de resposta inflamatória sistêmica)

TIPS – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*

USP – Universidade de São Paulo

VHA – vírus da hepatite A

VHB – vírus da hepatite B

Lista de quadros, tabelas e figuras

Quadro 1. Relação da incidência de edema cerebral nos pacientes com IHA e do prognóstico (sem transplante hepático) destes pacientes de acordo com a classificação do King's College Hospital. (página 18)

Quadro 2. Variação geográfica da etiologia da IHA (dados em percentagem). (página 20)

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes e etiologias observadas. (página 32)

Figura 1. Valor do MELD dos pacientes com IHA que foram transplantados. (página 37)

Figura 2. Análise comparativa entre os pacientes que evoluíram para óbito (grupo 1) e sobreviveram (grupo 2) quanto à necessidade de terapia dialítica, uso de aminas vasoativas e ventilação mecânica antes do transplante. (página 39)

Tabela 2. Causas de óbitos nos pacientes do grupo 1 (com seus valores de MELD pré-transplante). (página 40)

Tabela 3: Dados dos receptores com IHA com enxerto proveniente de doadores vivos. (página 42)

Tabela 4: Dados dos doadores vivos envolvidos no estudo. (página 43)

Tabela 5: Dados de sobrevida de pacientes pediátricos com IHA transplantados com doadores vivos. (página 50)

Sumário

Introdução	16
Objetivos	29
Metodologia	30
Estudo 1	30
Estudo 2	34
Resultados	36
Estudo 1	36
Estudo 2	40
Discussão	44
Conclusões	53
Referências bibliográficas	54
Anexos	59

Introdução

A hepatite aguda é em geral uma doença de baixa mortalidade, apresentando na maioria dos casos, uma evolução auto-limitada (Kiyasu e Caldwell, 1993; Parana, Vitvitski *et al.*, 1999). Um número muito pequeno de pacientes evolui para um quadro grave com mortalidade que se aproxima de 75%, chamado de hepatite fulminante ou insuficiência hepática aguda (Kelly, 2002).

A alta mortalidade do quadro e a escassez de alguma terapêutica eficaz torna sempre desafiador o tratar de um paciente com insuficiência hepática aguda.

Insuficiência Hepática Aguda – definição e classificação

Insuficiência hepática aguda (IHA) representa uma urgência médica, com elevada taxa de mortalidade, que surge após uma necrose hepática maciça. Ela é definida pelo surgimento de encefalopatia associada à disfunção hepática (coagulopatia e icterícia) decorrente de um quadro grave de hepatite aguda em pacientes sem doença hepática prévia (Bernuau, Rueff *et al.*, 1986).

A primeira classificação do quadro de IHA foi descrita por Trey e cols em 1968 (Trey, Lipworth *et al.*, 1968). Nesta publicação, a etiologia da lesão hepática estava associada ao halotano e os casos de IHA eram divididos em hepatite fulminante e sub-fulminante. O ponto de corte para se classificar o quadro como fulminante ou

subfulminante era o surgimento de encefalopatia antes e após oito semanas do surgimento dos primeiros sintomas do quadro.

Uma das grandes críticas a esta classificação era a dificuldade de definir os primeiros sintomas do quadro. Desta forma se tornava difícil diferenciar os casos fulminantes ou subfulminantes.

Em 1986, hepatologistas franceses definiram como hepatite fulminante o surgimento de encefalopatia hepática associado à coagulopatia até duas semanas após surgimento de icterícia em pacientes com hepatite aguda, sem doença hepática prévia. Se o mesmo quadro se desenvolvesse a partir de duas semanas a até três meses após surgimento da icterícia, ele seria definido como hepatite sub-fulminante (Bernuau, Goudeau *et al.*, 1986). O surgimento do quadro de insuficiência hepática (encefalopatia e coagulopatia) três meses após icterícia seria definido como insuficiência hepática crônica. Os autores franceses defendiam que o surgimento da icterícia era um evento mais marcante e, que de modo geral, era facilmente identificado pelo paciente.

A classificação mais utilizada atualmente foi a descrita por hepatologistas do King's College Hospital em 1993. Pela classificação do King's College, a IHA é dividida em hiperaguda, aguda e subaguda, de acordo com o intervalo entre o surgimento da icterícia e o início da encefalopatia. A IHA hiperaguda apresenta um intervalo de até 7 dias, a IHA aguda caracteriza-se por um intervalo que varia de 8 a 28 dias e, finalmente, a IHA subaguda possui um intervalo entre 29 dias e 3 meses (O'grady, Schalm *et al.*, 1993). A vantagem desta classificação está relacionada à sua associação com a incidência de edema cerebral e ao prognóstico sem o transplante hepático (quadro 1).

Quadro 1. Relação da incidência de edema cerebral nos pacientes com IHA e do prognóstico (sem transplante hepático) destes pacientes de acordo com a classificação do King's College Hospital.

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Edema cerebral	comum	comum	raro
Prognóstico	moderado	ruim	ruim

Insuficiência Hepática Aguda – etiologias

Existe uma variação considerável nas etiologias da IHA entre os trabalhos publicados em diferentes países (quadro 2), de forma que alguns autores utilizam o termo “variação geográfica das causas de IHA” (O'grady, 2005). Vírus hepatotrópicos, especialmente vírus da hepatite A (VHA) e B (VHB), e drogas são as principais causas de IHA (O'grady, 2005).

Deve-se ressaltar que IHA é uma complicação rara de hepatite aguda viral, ocorrendo em apenas 0,2-4% dos casos (O'grady, Schalm *et al.*, 1993; Ichai e Samuel, 2008). O risco é pequeno para VHA, mas aumenta à medida que aumenta a idade da exposição. Vacinação para hepatites A e B, assim como a disponibilidade de drogas antivirais para VHB podem reduzir de forma significativa o número de casos de IHA causada pelo VHA e VHB. Hepatite C aguda é uma causa muito rara de IHA (Moran-Sanchez,

Pons-Minano *et al.*, 2005). Hepatite E é uma causa de IHA vista principalmente em países da Ásia e África, com prognóstico muito ruim (Mackillop e Williamson, 2010). Vírus da família Herpes (simplex tipo 1 e 2, herpesvirus 6, vírus da varicella zoster, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus) representam etiologias pouco frequentes (Ichai e Samuel, 2008).

Dentre as drogas, o paracetamol representa a principal etiologia no Reino Unido e nos Estados Unidos (O'grady, 2005). Estudo recente mostrou que o paracetamol vem aumentando sua participação nos casos de IHA na França (Ichai e Samuel, 2008). Alguns fatores aumentam a susceptibilidade ao paracetamol, dentre eles: consumo de álcool, drogas anti-epiléticas e desnutrição. Autores ingleses acreditam que existe relação da dose com a mortalidade, que é máxima com doses de 48 gramas (O'grady, 2005). O diagnóstico de IHA por droga, em geral, é feito através da relação temporal entre a exposição à droga e o quadro de IHA. Estima-se que a incidência após utilização de isoniazida/rifampicina, drogas muito utilizadas em nosso país, seja de 1% (O'grady, 2005). A relação de drogas que podem provocar IHA é descrita abaixo do quadro 2.

Além da hepatite viral e a hepatotoxicidade, existem outras causas menos frequente de IHA, dentre elas, destacam-se: doença de Wilson, envenenamento por *Amanita phalloides* (cogumelo), esteatose gravídica, síndrome HELLP, eclâmpsia, hepatite auto-imune, síndrome de Budd-Chiari, infiltração maligna (ex. linfoma) e isquemia hepática.

Em um número significativo de pacientes (17-45% dos casos) a etiologia não pode ser definida, sendo classificados como etiologia indeterminada (Ichai e Samuel, 2008).

Quadro 2. Variação geográfica da etiologia da IHA - dados em percentagem (O'grady, 2005).

	Reino Unido	EUA	França	Itália	Japão
Paracetamol	54	40	2	-	-
Drogas* (não paracetamol)	7	12	15	5	-
Indeterminado	17	17	18	24	45
VHA / VHB**	14	12	49	33	55
Hepatite E	-	-	-	38	-
Outras causas	8	19	16	-	-

* **Drogas mais comuns:** Halotano, isoniazida/rifampicina, anti-inflamatório não-esteróide, sulfonamidas, flutamida, valproato de sódio, carbamazepina e ecstasy.

Drogas menos comuns: Fenitoína, isoflurano, enflurano, tetraciclina, allopurinol, cetoconazol, inibidores da MAO, dissulfiram, metildopa, amiodarona, anti-depressivos tricíclicos, propiltiouracil, ouro e DDI.

**** VHA** – vírus da hepatite A e **VHB** – vírus da hepatite B.

Insuficiência Hepática Aguda – evolução

A IHA provoca uma síndrome de falência multiorgânica envolvendo os principais órgãos e sistemas vitais do paciente. Todos os pacientes com IHA por definição apresentam quadro de encefalopatia. A encefalopatia relacionada à hipertensão intracraniana, em geral, grau IV (isto é, coma), ocorre em 70% dos casos de IHA hiperaguda. Na evolução destes pacientes, deve-se dar atenção especial ao tratamento da desta complicação, pois ela é uma importante causa de óbito nestes pacientes (Ware, D'agostino *et al.*, 1971). Num período inicial da hipertensão intracraniana observa-se um aumento da pressão arterial média de modo a manter a perfusão cerebral e a oxigenação neuronal. Além da hipertensão arterial, observa-se postura de descerebração, hiperventilação, reflexos pupilares anormais e perda de reflexos de tronco cerebral. Papiledema raramente ocorre. A morte cerebral se dá por hieniação de tronco cerebral ou lesão devido hipóxia cerebral (Cordoba e Blei, 1995).

A insuficiência renal aguda ocorre em 75% dos pacientes com IHA que apresentam encefalopatia grau IV após intoxicação por paracetamol e, em 30% dos pacientes com IHA de outra etiologia (O'grady, Schalm *et al.*, 1993; Bernal, Cross *et al.*, 2009). No primeiro caso, a insuficiência renal também é consequência da toxicidade direta do paracetamol e ocorre precocemente na evolução do paciente com IHA. Como a síntese de uréia está alterada na IHA, ela não é a melhor forma de avaliar função renal nestes pacientes. Níveis séricos de creatinina são preferidos para monitorizar a função renal.

Os distúrbios metabólicos vistos com mais frequência são hipoglicemia, que também pode ser responsável por alteração do nível de consciência do paciente, acidose metabólica, observado em 30% dos pacientes e independente da disfunção renal, hiponatremia (principalmente nos pacientes com vômitos ou com secreção inapropriada de hormônio anti-diurético) e hipofosfatemia (O`Grady. 2000).

As alterações hemodinâmicas na IHA são semelhantes às observadas na síndrome de resposta inflamatória sistêmica (*systemic inflammatory response syndrome - SIRS*). Aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica refletem o estado hiperdinâmico inicial da IHA. Vasodilatação acentuada causa hipovolemia relativa, sendo a monitorização das pressões de enchimento (pressão de artéria pulmonar e capilar pulmonar) importantes para uma adequada reposição de fluidos. A progressão da doença leva a um quadro de falência circulatória com incapacidade de manter uma pressão de perfusão adequada.

Complicações pulmonares ocorrem em até 50% dos casos. Hiperventilação devido à hipertensão intracraniana é frequente. Broncoaspiração deve ser uma preocupação constante. Proteção de vias aéreas é fundamental, principalmente no transporte de pacientes para centros de transplantes. Infecção pulmonar ocorre em 24% dos pacientes com IHA (O`Grady. 2000). Um estudo recente mostrou que 90% dos pacientes com IHA estavam entubados no momento em que foi indicado o transplante (Bernal, Cross *et al.*, 2009).

Pacientes com IHA apresentam um risco de infecção estimado como o dobro quando comparado a pacientes com gravidade semelhante (Karvellas, Pink *et al.*, 2009). Esta é uma causa importante do óbito destes pacientes, sendo co-responsável pela

instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica. É uma das causas que desqualifica pacientes para um transplante de urgência. Pacientes com encefalopatia grau II, apresentam infecção bacteriana em até 80% dos casos e infecção fúngica em até 32% dos casos (Rolando, Wade *et al.*, 1992; Rolando, Gimson *et al.*, 1993; Rolando, Wade *et al.*, 1996).

É consenso que a única terapêutica que é capaz de mudar drasticamente a história natural de um quadro de IHA é o transplante hepático de urgência.

Insuficiência Hepática Aguda e Transplante Hepático

Em geral, o prognóstico para pacientes com o quadro de insuficiência hepática aguda com indicação de transplante que não são submetidos a um transplante hepático de urgência é muito ruim, com taxa de mortalidade atingindo valores muito elevados, variando de 85% a 90% (Bernuau, Rueff *et al.*, 1986; Bernal, Cross *et al.*, 2009). Infelizmente, definir precocemente os pacientes que se beneficiarão de um transplante hepático, também não é uma tarefa fácil. Além disso, o transplante não é um tratamento inócuo, também tem uma taxa de mortalidade significativa e vem acompanhado de comorbidades principalmente relacionadas ao uso prolongado de drogas imunossupressoras.

Atualmente, a decisão de indicar ou não um transplante se baseia em 2 critérios clássicos: **O critério inglês ou do King's College** (O'grady, Alexander *et al.*, 1989) e o **critério francês ou de Clichy** (Bernuau, Goudeau *et al.*, 1986).

O critério inglês classifica os pacientes em IHA por paracetamol e IHA de outras etiologias. Como a intoxicação por paracetamol é uma etiologia muito rara no Brasil, descrevo em seguida apenas os critérios utilizados para pacientes de outras etiologias. Quando a coagulopatia avaliada laboratorialmente pela atividade de protrombina exibe um valor de INR acima de 6, o paciente já apresenta indicação de transplante, desde que apresente encefalopatia e a doença hepática seja aguda. Além disso, os pacientes que apresentam pelo menos 3 dos critérios abaixo também recebem indicação de transplante de urgência: idade acima de 40 anos ou menor que 10 anos; etiologia desfavorável (não-VHA e não-VHB); bilirrubina acima de 17mg/dl; INR maior que 3,5; intervalo entre surgimento de icterícia e encefalopatia acima de 7 dias.

O critério francês considera apenas a idade do paciente com IHA, a dosagem do Fator V e o grau de encefalopatia hepática. Pacientes com mais de 30 anos e Fator V abaixo de 30%, bem como pacientes com menos de 30 anos e Fator V abaixo de 20%, com encefalopatia grau III e IV, sem doença hepática crônica, tem indicação de transplante de urgência.

Ambos os critérios apresentam uma especificidade acima 90% em prever a mortalidade de um paciente com IHA sem o transplante (Van Thiel, 1993). Entretanto, a sensibilidade destes critérios não é tão alta, isto é, o não preenchimento dos critérios inglês ou francês, não significa que o paciente não precisará de um transplante hepático para se recuperar do quadro de IHA (Bernal, Donaldson *et al.*, 2002).

Uma vez que se indica o transplante hepático de urgência, o paciente tem prioridade sobre os outros pacientes da lista de transplante, mas devido à escassez de doadores com morte encefálica, pode permanecer esperando por um enxerto por vários

dias. Não é raro, que o paciente já esteja muito grave clinicamente no momento que o enxerto torna-se disponível e, nesses casos, a chance de sucesso do transplante é muito pequena

Devido à baixa oferta de órgãos de doadores em morte encefálica para os pacientes aguardando um transplante, temos que ter sempre em mente que devemos evitar procedimentos fúteis ou heróicos, evitando assim que sejam desperdiçados órgãos provenientes de doadores cadáveres. Estudos recentes de Bioética, sobre terminalidade da vida em pacientes oncológicos terminais discutem bastante a futilidade de procedimentos médicos caros e sem resultados (Swetz, Crowley *et al.*, 2007; Luce e White, 2009). No cenário dos transplantes, onde faltam enxertos no mundo inteiro e as filas de espera são cada vez maiores (Registro Brasileiro de transplantes. 2009 ; United Network for Organ Sharing. 2010), um procedimento fútil desperdiça um enxerto que poderia salvar a vida de outro paciente.

Alguns investigadores tentaram utilizar a monitorização da pressão intracraniana para contra-indicar o transplante nos pacientes com insuficiência hepática aguda (Lidofsky, Bass *et al.*, 1992; Cordoba e Blei, 1995), mas duas recentes publicações americanas mostraram que a monitorização da pressão intracraniana não foi capaz de alterar o prognóstico dos pacientes com insuficiência hepática aguda (Farmer, Anselmo *et al.*, 2003; Vaquero, Fontana *et al.*, 2005). Além do mais, a colocação de um transdutor de pressão intracraniana num paciente com distúrbio de coagulação grave representa um procedimento de riscos (Blei, Olafsson *et al.*, 1993).

Existe entre os pesquisadores dedicados ao estudo da IHA uma incessante busca de fatores preditivos de evolução desfavorável dos pacientes com hepatite aguda. Desta

forma, seria possível indicar precocemente um transplante em pacientes com IHA que apresentarão uma evolução desfavorável sem o transplante (Dos Santos, Da Silva Gomes Martinho *et al.*, 2009). Diante desta possibilidade precoce de prever a gravidade do quadro de IHA, se evitaria que quando se indicasse o transplante o paciente estivesse muito grave e evoluísse para o óbito após a cirurgia.

O escore MELD

MELD representa a abreviatura de “*Model for End-stage Liver Disease*”, que pode ser traduzido como modelo para doença hepática terminal. O índice ou escore MELD foi criado com objetivo de tentar prever o prognóstico de pacientes que seriam submetidos à colocação de um *shunt* porto-sistêmico intra-hepático por via transjugular (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt-TIPS*)(Malinchoc, Kamath *et al.*, 2000), mas posteriormente foi validado para estabelecer o prognóstico dos pacientes com insuficiência hepática crônica em lista de espera de transplante e o resultado do transplante nestes pacientes (Merion, 2004). O escore MELD é calculado a partir da fórmula abaixo e se baseia em 3 resultados de exames laboratoriais simples: a creatinina sérica, a bilirrubina e a atividade de protrombina (INR).

$$\text{MELD} = 9.57 \log_e \text{ creatinina (mg/dL)} + 3.78 \log_e \text{ bilirrubina (mg/dL)} + 11.20 \log_e \text{ INR} + 6.42$$

Recentemente, o MELD foi utilizado no cenário de pacientes com insuficiência hepática aguda. No trabalho publicado por um grupo de transplante da Argentina

(Yantorno, Kremers *et al.*, 2007), considera-se o valor do MELD para se indicar transplante em pacientes com insuficiência hepática aguda. Nesta publicação recente, o valor preditivo positivo e negativo, bem como a acurácia diagnóstica do MELD foram superiores aos dos critérios inglês e francês.

O transplante hepático intervivo

O transplante hepático realizado com parte do fígado de um doador vivo foi descrito pela primeira vez no mundo pelo Prof. Silvano Raia, na época, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e chefe da Unidade de Fígado do Hospital de Clínicas da USP (Raia, Nery *et al.*, 1989). O principal objetivo foi tentar diminuir a discrepância que existe no número de pacientes esperando por um transplante hepático e o número de doadores falecidos disponíveis para transplante.

Em países como o Brasil onde a taxa de doadores de órgãos é baixa e, em especial no estado do Rio de Janeiro, onde esta taxa é menor que a média nacional (Registro Brasileiro de Transplantes. 2009), este problema da falta de doadores é marcante. Mesmo os pacientes com diagnóstico de insuficiência hepática aguda que são priorizados nas listas de espera de fígado para transplante, muitas vezes evoluem para óbito antes de surgir um doador falecido compatível. Esta deterioração clínica do paciente com IHA é, na maioria dos casos, muito rápida. Além disso, o sucesso do transplante nos pacientes com IHA está muito relacionado às condições clínicas que o paciente se encontra no momento da cirurgia.

Pelos motivos expostos acima, alguns autores passaram a indicar o transplante hepático intervivo nas crianças com IHA (Emre, Schwartz *et al.*, 1999; Miwa, Hashikura *et al.*, 1999). Entretanto, o tempo para decidir sobre a doação de parte do fígado, avaliar e preparar o doador na evolução de um quadro de IHA é muito exíguo, o que pode ser responsável por erros neste processo. Além disso, devemos imaginar o constrangimento do potencial doador, tendo em vista a gravidade do paciente com IHA, tendo sua capacidade de decisão coagida.

Atualmente no mundo, este é um procedimento aceito para receptores pediátricos, mas ainda controverso para os adultos, apesar de muito utilizado no oriente, onde a doação de órgãos de doadores falecidos é baixa (Campsen, Blei *et al.*, 2008; Lo, 2008). Não há até o momento publicações sobre o assunto transplante hepático intervivo e hepatite fulminante no Brasil.

Objetivos

Os objetivos deste estudo são:

1. Comparar o escore MELD pré-transplante dos pacientes com diagnóstico de insuficiência hepática aguda que faleceram e que sobreviveram após o transplante hepático;
2. Analisar a exequibilidade e a segurança do transplante hepático intervivo em pacientes pediátricos com diagnóstico de IHA.

Metodologia

Esta tese tem como objetivo analisar dois temas controversos na abordagem da IHA, condição clínica rara e com alta mortalidade. Para tal, utilizamos dados de um único serviço de transplante, com objetivo de diminuir as diferenças decorrentes de condutas e técnicas cirúrgicas diferentes. Foram realizados dois estudos independentes, envolvendo amostras distintas de receptores de transplante hepático. A metodologia destes estudos será descrita, separadamente, como *Estudo 1* e *Estudo 2*.

Estudo 1: Contribuição do MELD para avaliar quando o transplante na IHA é uma futilidade

Desenho do estudo:

Estudo representa um estudo de coorte ambidirecional, onde uma coorte de pacientes que realizou transplante hepático no Hospital Geral de Bonsucesso (HGB) foi acompanhada até o desfecho, sendo classificada em dois grupos: alta x óbito. Os dados de cada um dos grupos assim formados foram retrospectivamente analisados, procurando-se por variáveis explanatórias (independentes).

Critério de inclusão:

Ter sido submetido a um transplante de fígado com doador falecido no HGB por quadro de IHA.

Critério de exclusão:

Pacientes com menos de 18 anos de idade.

Casuística:

No período de 1º de dezembro de 2001 a 31 de dezembro de 2006, a equipe de transplante de fígado do HGB realizou 206 transplantes. Destes, 27 pacientes foram transplantados devido à insuficiência hepática aguda. Excluindo a população pediátrica do estudo (isto é, menores de 18 anos), restaram 17 pacientes adultos que foram submetidos a um transplante hepático devido IHA.

Após a aprovação deste estudo no Comitê de Ética em Pesquisa do HGB, os prontuários destes 17 pacientes foram revistos para a coleta de dados para cálculo do score MELD no momento em que um enxerto foi disponibilizado para cada um destes pacientes. Na coorte assim formada, os pacientes foram divididos em 2 grupos, **grupo 1**: englobando aqueles que faleceram após o transplante (n=8) e **grupo 2**: composto pelos pacientes que sobreviveram à cirurgia (n=9). A Tabela 1 contém dados demográficos destes pacientes e etiologia da IHA observada.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes e etiologias observadas

Grupo 1	Idade	Sexo	Etiologia
1.1	46	Fem	Droga
1.2	21	Masc	Cripto
1.3	26	Fem	Cripto
1.4	19	Masc	Cripto
1.5	41	Fem	Droga
1.6	49	Fem	VHB
1.7	20	Fem	Cripto
1.8	42	Fem	Droga
Média±SD	33±17		

Grupo 2	Idade	Sexo	Etiologia
2.1	42	Fem	Droga
2.2	18	Masc	Droga
2.3	58	Fem	VHB
2.4	38	Fem	Droga
2.5	44	Fem	Droga
2.6	47	Fem	Cripto
2.7	22	Fem	Wilson
2.8	20	Fem	Droga
2.9	18	Fem	HAI
Média±SD	34±15		

Fem – sexo feminino / Masc – sexo masculino

VHB – vírus da hepatite B / HAI – Hepatite auto-imune

Wilson – doença de Wilson

Cripto – criptogênica (etiologia indeterminada)

Variáveis analisadas:

Além das características demográficas e etiológicas e das variáveis laboratoriais para o cálculo do MELD (creatinina, bilirrubina e INR), outras variáveis foram também colhidas dos prontuários, procurando-se por aquelas que pudessem avaliar a gravidade do paciente no período pré-operatório e prever a inutilidade do transplante:

- necessidade de terapia dialítica
- instabilidade hemodinâmica: definido pela necessidade de uso de aminas vasoativas
- ventilação mecânica

Análise estatística:

Os índices MELD (média \pm desvio padrão) destes grupos foram comparados utilizando **teste *t de Student***, com nível de significância de 5%.

As variáveis categóricas (necessidade de terapia dialítica, instabilidade hemodinâmica: definido pela necessidade de uso de aminas vasoativas, e ventilação mecânica) que pudessem estimar a gravidade do paciente transplantado foram analisadas pelo **teste de Fisher**.

Estudo 2: Segurança e exequibilidade do transplante intervivos na população pediátrica com IHA

Desenho do estudo:

Trata-se de uma avaliação descritiva de série de casos selecionados.

Critérios de inclusão:

- Para receptores:
 - Crianças com idade abaixo de 12 anos
 - Ter sido submetido a um transplante hepático intervivo no HGB devido a quadro de IHA.
- Para doadores:
 - Adultos com idade entre 18 e 50 anos
 - Ter sido submetido a uma hepatectomia de urgência no HGB com objetivo de doar parte do seu fígado a um paciente com quadro de IHA.

Casuística:

De março de 2002 a outubro de 2008, foram realizados 301 transplantes de fígado no HGB, sendo 103 transplantes com enxerto provenientes de doadores vivos. O transplante hepático intervivos em pacientes com hepatite fulminante só foi considerado para crianças abaixo de 12 anos. O protocolo de transplante intervivos de urgência foi

discutido amplamente pelos cirurgiões e hepatologistas responsáveis pela equipe de transplante do HGB.

Foram realizados sete transplantes intervivos em crianças com IHA. Desta forma, analisamos dados de 14 pacientes (7 doadores vivos e 7 receptores).

A proposição do transplante intervivo era feita tão logo o paciente pediátrico com IHA preenchesse os critérios ingleses para transplante hepático. Detalhes sobre a avaliação de doadores vivos para transplante pela nossa equipe já foram previamente descritos (Pacheco-Moreira, Enne *et al.*, 2006). A única alteração do nosso protocolo habitual feita para os casos de transplante de urgência foi não aceitar como doador vivo pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m². Normalmente pacientes com IMC entre 25 e 30 Kg/m², são submetidos à biópsia hepática para avaliar grau de esteatose. Em casos de transplante eletivo, o paciente com esteatose acima de 15% do parênquima não era aceito como doador devido ao risco de mortalidade aumentado da hepatectomia (Trotter, Wachs *et al.*, 2002). Nos casos de hepatite fulminante, não existe tempo hábil para esta avaliação histológica.

Resultados

À semelhança do formato adotado na Metodologia, os resultados dos dois estudos também serão apresentados, separadamente, como *Estudo 1* e *Estudo 2*. Os dois estudos envolvem amostras distintas de pacientes submetidos a transplante hepático.

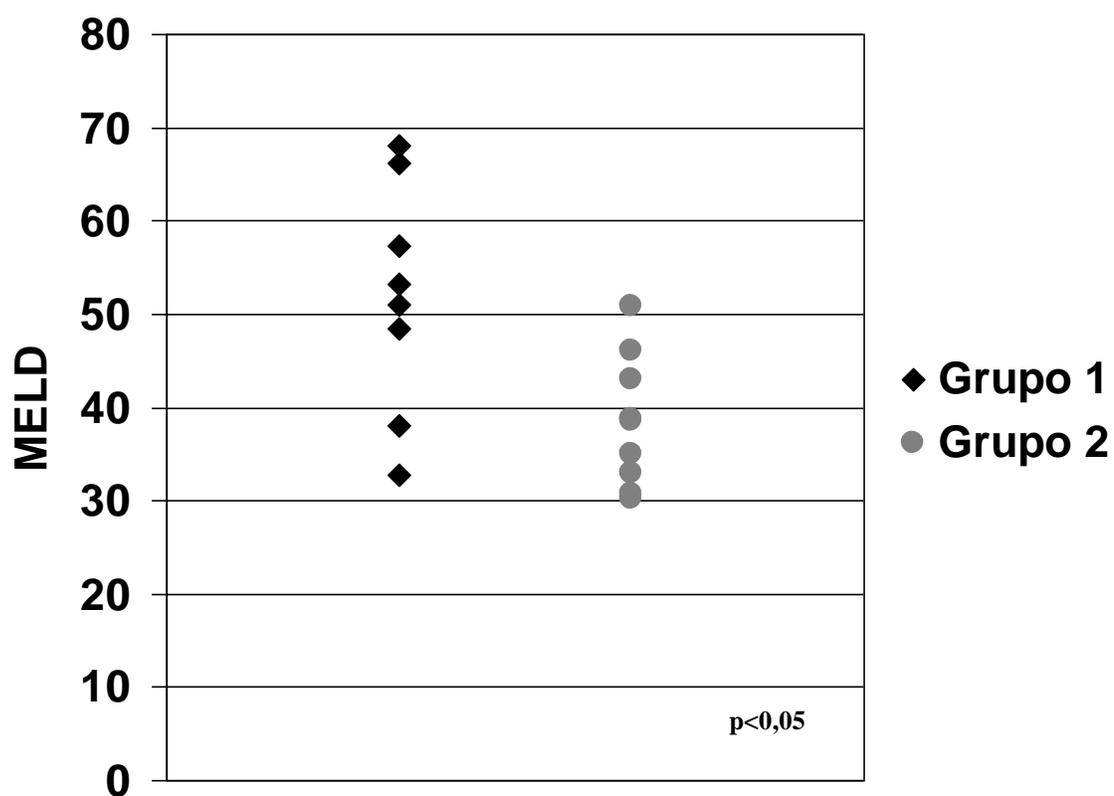
Estudo 1: Contribuição do MELD para avaliar quando o transplante na IHA é uma futilidade

Duzentos e seis transplantes foram realizados no HGB no período de inclusão de pacientes para este estudo 1. Vinte e sete pacientes foram transplantados devido à insuficiência hepática aguda. Destes, dezoito sobreviveram, o que representa uma sobrevida global de 66,7% nos casos de IHA que foram transplantados.

Após a exclusão dos pacientes abaixo de 18 anos de idade, restaram os 17 pacientes incluídos neste trabalho. A média de idade entre os pacientes que evoluíram para óbito (grupo 1) foi de $33 \pm 12,7$ contra $34 \pm 14,9$ anos dos pacientes que tiveram alta hospitalar (grupo 2). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade ($p = 0,65$). Da mesma forma, não houve diferenças entre os grupos em relação ao gênero masculino e feminino ($p=0,82$).

Examinando o escore MELD, este foi de $51,86 \pm 12,3$ no grupo 1, contra $38,47 \pm 7,1$ no grupo 2, $p = 0,02$ (figura 1). Todos os pacientes com MELD acima de 51 evoluíram para óbito.

Figura 1. Valor do MELD dos pacientes com IHA que foram transplantados.



Por outro lado, a média de creatinina, apesar de ser clinicamente diferente no grupo que evoluiu para o óbito ($2,19 \pm 1,5$) quando comparada com os sobreviventes ($1,39 \pm 0,7$), não alcançou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,21$). A não significância estatística possivelmente se deve ao pequeno tamanho amostral, incapaz de detectar este nível de alteração entre os grupos.

Comparando-se os dois grupos (óbito x sobrevivida), observa-se que apesar da proporção de dialisados no grupo de pacientes que evoluíram para óbito ($4/8 - 50\%$) ter sido maior do que entre os pacientes que sobreviveram ($2/9 - 22,2\%$), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,30$), provavelmente também em função do tamanho amostral insuficiente (figura 2).

A utilização de aminas vasoativas, apesar de ter sido maior nos pacientes que evoluíram para óbito ($5/8 - 62,5\%$), do que entre os pacientes que sobreviveram ($2/9 - 22,2\%$), não conseguiu apresentar diferença estatisticamente significativa ($p = 0,16$), o que novamente pode estar relacionado ao tamanho amostral insuficiente (figura 2).

A proporção de uso de ventilação mecânica pré-operatória ($6/8 - 75\%$) foi significativamente maior ($p < 0,02$) nos pacientes que evoluíram para o óbito do que entre os sobreviventes ($1/9 - 11,1\%$) (figura 2). O Risco Relativo (RR) foi de 4,29, isto é, pacientes em uso de prótese ventilatória, apresentaram 4,29 vezes mais chances de morrer, do que os que não utilizaram ($IC_{95\%} = 1,2 - 15,4$).

A causa do óbito nos pacientes do grupo 1 estão descritas na tabela 2.

Figura 2. Análise comparativa entre os pacientes que evoluíram para óbito (grupo 1) e que sobreviveram (grupo 2) quanto à necessidade de terapia dialítica, uso de aminas vasoativas e ventilação mecânica antes do transplante.

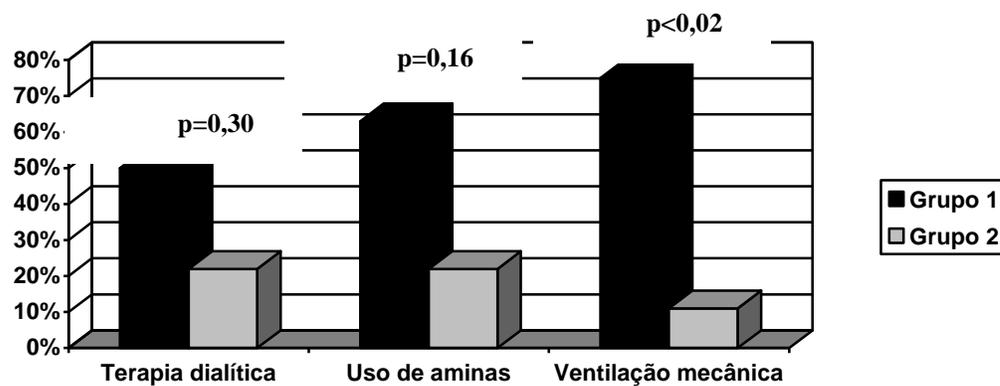


Tabela 2. Causas de óbitos nos pacientes do grupo 1 (com seus valores de MELD pré-transplante)

Paciente	Causa da morte	MELD
1.1	Sepse / Disfunção primária	33
1.2	Edema cerebral	51
1.3	Falência múltiplos órgãos	66
1.4	Falência múltiplos órgãos	68
1.5	Não função primária	38
1.6	Falência múltiplos órgãos	53
1.7	Sepse / Disfunção primária	57
1.8	Falência múltiplos órgãos	48

Estudo 2: Segurança e exeqüibilidade do transplante intervivos na população pediátrica com IHA

Receptores:

A média de idade dos receptores foi de 6,3 anos (variando de 3 a 11 anos). Cinco crianças eram do sexo feminino e duas, eram do sexo masculino. A etiologia da IHA nestes casos foi hepatite aguda pelo vírus da hepatite A em dois casos e causa

indeterminada nos cinco casos restantes. Na admissão destes pacientes no CTI pediátrico do HGB, quatro pacientes apresentavam encefalopatia grau IV e estavam sob ventilação mecânica. Dois pacientes evoluíram para a mesma situação descrita acima no 2º dia de internação e também foram entubadas e ventiladas artificialmente. Apenas um paciente foi para o transplante com encefalopatia oscilando entre graus II - III e não necessitou de ventilação mecânica pré-operatória. Seis pacientes receberam como enxerto o lobo esquerdo do fígado (segmentos II e III) e um paciente recebeu o fígado direito (segmentos V, VI, VII e VIII). Dados dos receptores são mostrados na tabela 3.

A sobrevida dos pacientes com IHA que foram transplantados com enxerto proveniente de doador vivo foi de 71,4%. Uma criança faleceu no 33º dia pós-operatório em decorrência de trombose da artéria hepática, seguida de insuficiência hepática severa e óbito antes do re-transplante. Outro paciente evoluiu com fístula biliar e abscesso hepático e faleceu 2 meses após o transplante em decorrência de um quadro de sepse biliar. Uma paciente apresentou quadro de rejeição celular crônica no 7º mês pós-transplante e foi re-transplantada com enxerto proveniente de doador falecido. Nenhum paciente apresentou seqüela neurológica após o transplante.

Tabela 3: Dados dos receptores com IHA com enxerto proveniente de doadores vivos

Caso	Idade (anos)	Sexo	Etiologia	Grau Encefalopatia	Tipo de enxerto	Complicações	Óbito
1	3	Fem	Cripto	IV	Lobo esquerdo	Fístula biliar e sepse	Sim
2	5	Masc	Cripto	IV	Lobo esquerdo	-	Não
3	5	Fem	VHA	IV	Lobo esquerdo	Rejeição crônica	Não
4	9	Fem	Cripto	IV	Lobo esquerdo	Trombose artéria	Sim
5	3	Fem	VHA	IV	Lobo esquerdo	-	Não
6	7	Fem	Cripto	IV	Lobo esquerdo	-	Não
7	11	Masc	Cripto	III/II	Fígado direito	-	Não

Fem – feminino

Masc – masculino

Cripto – criptogênica (etiologia indeterminada)

VHA – vírus da hepatite A

Doadores vivos:

O tempo dispensado para avaliação e preparo destes doadores vivos variou entre 24-72 horas, tendo sido doadores: 2 pais, 2 mães, 2 tios e um doador não aparentado (marido da tia). A média de idade dos doadores foi de 30 anos (variando de 21 a 49 anos).

Não houve óbito ou complicações graves no grupo de doadores avaliados neste trabalho. Nenhum doador foi transfundido com hemoderivados. O tempo médio de internação hospitalar foi de 5 dias (variando de 4 a 7 dias). Dois doadores apresentaram infecção do trato urinário, manejada apenas com antibioticoterapia oral. Um doador apresentou uma fístula biliar que necessitou de drenagem per-cutânea e antibioticoterapia oral. Todos os doadores estão vivos, com função hepática normal e retornaram as suas atividades laborativas.

Tabela 4: Dados dos doadores vivos envolvidos no estudo

Caso	Idade	Sexo	Parentesco	Complicação	Tempo de internação
1	23a	Fem	Tia	ITU*	7 dias
2	21a	Fem	Mãe	-	6 dias
3	31a	Fem	Mãe	ITU*	4 dias
4	22a	Masc	Tio	-	4 dias
5	25a	Masc	Pai	-	4 dias
6	45a	Masc	Não aparentado	-	5 dias
7	49a	Masc	Pai	Fístula biliar	5 dias

*ITU – infecção trato urinário

Discussão

No Brasil, um país de dimensões continentais e com baixa taxa de doação de órgãos – 8,5 doadores efetivos por milhão de habitantes (Registro Brasileiro de Transplantes, 2009), a incapacidade de ofertar um fígado em tempo hábil para um paciente com diagnóstico de IHA, que necessita de um transplante o mais rápido possível, às vezes coloca o médico em um dilema quando o órgão é disponibilizado. Muitas vezes, o paciente com IHA está quase morto quando o órgão é alocado para ele. O dilema é, neste caso, realizar ou não o transplante. Seria importante para o sistema de alocação identificar qual paciente vai morrer se não for transplantado, mas também qual a chance do paciente sobreviver caso seja transplantado. Realizar um transplante com uma taxa de mortalidade muito alta, recentemente denominado transplante fútil (Brown e Lake, 2005), reduz a chance de transplantar pacientes que teriam uma qualidade de vida melhor após o transplante de fígado.

Neste cenário, alguns autores tentaram usar a combinação de uma pressão intracraniana (PIC) alta e uma baixa pressão de perfusão cerebral (PPC) para contraindicar o transplante de fígado em alguns pacientes com IHA (Lidofsky, Bass *et al.*, 1992; Cordoba e Blei, 1995). Apesar da monitorização da PIC e de um agressivo tratamento da hipertensão cerebral, não houve alteração na mortalidade do transplante e na incidência de morte encefálica nos pacientes com IHA (Farmer, Anselmo *et al.*, 2003; Vaquero, Fontana *et al.*, 2005). Nos dias de hoje, mesmo com correções mais específicas dos parâmetros de coagulação, por vezes com utilização de fator VII recombinante

(Shami, Caldwell *et al.*, 2003), a taxa de complicações da monitorização da PIC permanece alta, sendo a mortalidade devido à hemorragia cerebral de 3,5% (Blei, Olafsson *et al.*, 1993; Vaquero, Fontana *et al.*, 2005). No passado, o edema cerebral era responsável pela maioria dos óbitos decorrentes do quadro de IHA (Ware, D'agostino *et al.*, 1971).

Recentemente, um grupo francês mostrou que o edema cerebral era responsável pela maioria dos óbitos de pacientes com IHA decorrente de hepatites virais e de etiologia desconhecida. Nos casos de IHA devido a drogas, a principal etiologia observada nos pacientes incluídos no estudo 1 deste trabalho, a hipertensão intra-craniana foi responsável por apenas 37,5% dos óbitos (Faria, Ichai *et al.* 2006).

O grupo de transplante hepático da Universidade da Califórnia – Los Angeles publicou recentemente que a falência de múltiplos órgãos era responsável por 43% dos óbitos dos pacientes com IHA submetidos a um transplante hepático, sendo a morte encefálica responsável por apenas 22% dos óbitos (Farmer, Anselmo *et al.*, 2003).

A tabela 2 descreve as causas dos óbitos observadas nos pacientes do grupo 1, sendo que a falência de múltiplos órgãos foi a causa mais frequente (50%). Hipertensão intracraniana decorrente de edema cerebral foi causa de óbito em apenas um paciente (12,5%). O escore MELD representa melhor os pacientes com falência de múltiplos órgãos do que a monitorização da PIC. Por este motivo e pelas complicações do método, não realizamos de rotina monitorização da PIC nos pacientes com IHA atendidos no nosso serviço e acreditamos que não seja o melhor parâmetro para contra-indicar um transplante hepático de urgência.

Analisando cuidadosamente a figura 1, observa-se que nenhum paciente com MELD acima de 51 sobreviveu após o transplante.

O MELD foi significativamente maior no grupo de pacientes que faleceu após o transplante (figura 1), mostrando-se um indicador de gravidade importante quando é alocado um enxerto para o paciente com IHA. Observando com mais detalhe a figura 1 e a tabela 2, nota-se que dois pacientes que evoluíram para óbito após o transplante apresentavam MELD não tão elevado quanto os demais e tiveram como causa primária do óbito a disfunção do enxerto. Mesmo com estes confundidores e com o baixo número de pacientes incluídos no estudo, o MELD dos dois grupos de pacientes foi estatisticamente diferente.

A taxa de não função primária do fígado transplantado é alta nos pacientes com IHA, atingindo cifras de até 16% (Ascher, Lake *et al.*, 1993; Bismuth, Samuel *et al.*, 1995; Devlin, Wendon *et al.*, 1995; Farmer, Anselmo *et al.*, 2003). Este valor é até 3 vezes maior que nos transplantes de fígado realizados por doenças crônicas do fígado (Bzeizi, Jalan *et al.*, 1997). Provavelmente, isto ocorre devido à rápida progressão da IHA e o intervalo de tempo exíguo para obter um enxerto de um doador falecido. A maioria dos centros transplantadores utiliza o enxerto do primeiro doador falecido disponível, independente das características do doador, para realizar a troca rápida do fígado doente. Colocar no mesmo cenário um paciente transplantado por IHA e um enxerto proveniente de um doador não ideal é uma fórmula de resultado ruim do transplante.

Os valores de creatinina sérica são responsáveis por grandes alterações no valor do escore MELD. Este valor não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes do estudo, sendo de 2,19 mg/dl \pm 1,5 no grupo 1, e 1,39 mg/dl

$\pm 0,7$ no grupo 2, possivelmente pelo reduzido tamanho amostral. Alguns trabalhos publicados sugeriram que a creatinina pré-transplante seria uma variável independente capaz de influenciar na sobrevida após um transplante de fígado (Devlin, Wendon *et al.*, 1995; Farmer, Anselmo *et al.*, 2003).

Observou-se que a diálise foi realizada mais freqüentemente no grupo 1, mas o valor da creatinina utilizado para cálculo do MELD foi o valor “real”. Não foi utilizado o valor de 4 para creatinina dos pacientes em diálise conforme se utiliza para cálculo do MELD em pacientes em lista de espera para transplante.

Apesar da necessidade de diálise ser maior nos pacientes do grupo 1 esta diferença não foi estatisticamente significativa (figura 2). Muito provavelmente isto se deu devido ao pequeno tamanho amostral.

Alterações hemodinâmicas são freqüentes na IHA (Bernal, Cross *et al.*, 2009). O manejo desta instabilidade hemodinâmica às vezes é difícil diante de uma pressão intracraniana elevada e da incidência de insuficiência renal aguda nos pacientes com IHA (Bernal, Cross *et al.*, 2009). O uso de amins vasoativas ou agentes inotrópicos é necessário objetivando-se manter uma pressão arterial média de no mínimo 50-60 mmHg. O grupo 1 apresentou uma necessidade do uso de amins três vezes maior que o grupo 2, mas isto não foi significativo ($p>0,05$), provavelmente devido ao tamanho da amostra.

Em geral, pacientes com encefalopatia graus III e IV são entubados com objetivo de diminuir a chance de broncoaspiração. Alguns pacientes com IHA são entubados e colocados em ventilação mecânica devido à insuficiência respiratória (Bernal, Cross *et al.*, 2009), como consequência de um quadro de SIRS ou mesmo infecção respiratória (Karvellas, Pink *et al.*, 2009). Especialmente nos casos onde há uma demora na

realização do transplante, infecção associada à ventilação mecânica pode ocorrer e piorar o prognóstico do paciente com IHA submetido a um transplante de urgência. A taxa de ventilação mecânica foi quase sete vezes maior no grupo 1, provavelmente refletindo um grupo de pacientes mais graves no momento do transplante. A ventilação mecânica pré-transplante apresentou associação com óbito e foi considerada por nós como uma variável capaz de influenciar na sobrevida após o transplante. Um estudo recente mostrou apenas que havia uma tendência da ventilação mecânica em influenciar na sobrevida após um transplante de um paciente com IHA, com valor de p entre 0,05 e 0,1 (Farmer, Anselmo *et al.*, 2003). Bismuth e colaboradores mostraram que a encefalopatia grau III e IV era um fator independente capaz de alterar a sobrevida de pacientes com IHA após o transplante (Bismuth, Samuel *et al.*, 1995). Neste trabalho não foi avaliada a influência da ventilação artificial, mas como estes pacientes são entubados para proteção de via aérea, podemos associar que a ventilação mecânica poderia ser um fator independente.

Tendo em vista que a IHA é uma doença rara, neste estudo algumas variáveis analisadas não apresentaram uma diferença estatística significativa devido ao limitado tamanho amostral. Um estudo multicêntrico poderia contornar este problema do tamanho amostral, mas também introduziria outras variáveis como variação do momento de indicação do transplante, condutas diferentes de suporte de terapia intensiva no período pré- e pós-operatório, técnica cirúrgica adotada, variações da técnica anestésica, tempo de espera por um enxerto para o transplante de urgência, qualidade dos doadores e outros.

Devido à dificuldade de se obter um enxerto proveniente de um doador falecido na velocidade necessária para tratar um paciente com IHA, principalmente quando falamos de países com baixa taxa de doação de órgãos como o Brasil (Registro Brasileiro

de Transplantes, 2009), o transplante de fígado utilizando enxerto proveniente de doadores vivos foi proposto como uma opção terapêutica em alguns centros transplantadores no mundo. Em geral esta modalidade de transplante era proposta para crianças por 2 motivos: menor número de doadores falecidos pediátricos (Registro Brasileiro de Transplantes, 2009) e a cirurgia de menor porte no doador vivo de fígado para crianças.

O transplante com doador vivo também apresenta duas outras vantagens quando comparado ao transplante com doador falecido: menor tempo de espera para realização do transplante e enxerto de melhor qualidade que o enxerto de doador falecido. Nesta pequena série, tivemos cirurgias realizadas com menos de 24 horas de espera.

O grande questionamento neste tipo de cirurgia é o aspecto ético. Existe tempo hábil para avaliação do potencial doador neste tempo exíguo que nos proporciona a IHA? Neste cenário de morte iminente do paciente com IHA há possibilidade do candidato a doador desistir? Há tempo para o possível doador refletir sobre os riscos de doar?

Os riscos da cirurgia do doador e a possibilidade de enxertos pequenos, causando síndrome do enxerto pequeno – “*small for size syndrome*” (Dahm, Georgiev *et al.*, 2005), também são críticas ao uso de doadores vivos na IHA.

No caso de crianças com IHA, a resistência ao uso de doadores vivos vem caindo a cada ano, devido ao crescente número de série de casos publicados recentemente com resultados satisfatórios. A tabela 5 faz uma comparação dos resultados obtidos no presente estudo com dados da literatura. A taxa de sobrevida dos receptores pediátricos neste estudo foi de 71,4%, compatível com várias séries já publicadas utilizando enxerto de doadores vivos (Emre, Schwartz *et al.*, 1999; Miwa, Hashikura *et al.*, 1999; Uemoto,

Inomata *et al.*, 2000; Liu, Fan *et al.*, 2003; Karakayali, Ekici *et al.*, 2007; Kilic, Aydin *et al.*, 2007; Campsen, Blei *et al.*, 2008; Ikegami, Taketomi *et al.*, 2008). Esta taxa de sobrevida é semelhante também à observada quando se utiliza enxertos de doadores falecidos em crianças (Miwa, Hashikura *et al.*, 1999; Mack, Ferrario *et al.*, 2001; O'grady, 2008).

Tabela 5: Dados de sobrevida de pacientes pediátricos com IHA transplantados com doadores vivos

Autor, ano	Nº pacientes	Sobrevida	Detalhes metodológicos
Emre, 1999	6	66,6%	Receptores pediátricos Doadores vivos
Miwa, 1999	14	92,8%	Receptores adultos e pediátricos Doadores vivos
Uemoto, 2000	34	55,8%	Receptores adultos e pediátricos Doadores vivos
Liu, 2003	8	75%	Receptores pediátricos Doadores vivos
Karakayali, 2007	12	75%	Receptores pediátricos Doadores vivos e falecidos
Kilic, 2007	14	78,5%	Receptores adultos e pediátricos Doadores vivos
Campsen, 2008	13	64,2%	Receptores adultos e pediátricos Doadores vivos e falecidos
Ikegami, 2008	42	68%	Receptores adultos e pediátricos Doadores vivos
Pacheco- Moreira, 2010	7	71,4%	Receptores pediátricos Doadores vivos

Outro aspecto deste procedimento, fundamental na recuperação do paciente com IHA, é a taxa de seqüela neurológica. No estudo em questão esta foi nula, muito provavelmente pelo pequeno tempo de espera para realização do transplante com doador vivo. Um estudo francês relata uma taxa de seqüela neurológica de 1,72%, numa série de 116 transplantes em pacientes com IHA utilizando doadores falecidos (Bismuth, Samuel *et al.*, 1995)

Nenhum dos benefícios acima por si só é capaz de fazer com que não seja considerado o risco para o doador. Dados do registro europeu de transplante de fígado foram apresentados no *European Transplantation Congress* – Paris 2009, pelo professor René ADAM (Adam, Karam *et al.* 2009). Segundo Prof. ADAM, a taxa de mortalidade do doador foi de 0,2%. Os dados nacionais apresentados no American Transplantation Congress, San Diego – 2010, mostraram uma taxa de mortalidade do doador no Brasil também de 0,2%, três óbitos em 1451 doadores vivos de fígado (Pacheco-Moreira, Enne *et al.* 2010). No presente estudo, esta pequena série inicial evidenciou que esta modalidade de transplante pode ser indicada na população pediátrica com baixa morbidade e mortalidade zero para o doador, apesar do pequeno tempo para avaliação do mesmo.

Pequenas séries de 2 grupos nacionais (Instituto da Criança – USP e Hospital AC Camargo) também já foram apresentadas em congressos nacionais, sem publicações indexadas. Na série de casos do Instituto da Criança-USP apresentada no Congresso Brasileiro de Transplantes de 2009, foram incluídas 6 crianças com IHA submetidas a transplante hepático intervivo, mas o cálculo de sobrevida incluiu outras 16 crianças transplantadas com doadores falecidos. O resultado foi pior que o apresentado neste

trabalho, sendo a sobrevida de 45,7%. Os dados do Hospital AC Camargo foram apresentados durante conferência no mesmo congresso e são muito semelhantes ao do estudo 2 desta tese.

Utilizar doadores vivos para adultos com IHA é ainda mais controverso, principalmente devido a necessidade de enxertos maiores, o que aumenta o risco do doador. Além do mais, na maioria das vezes os pais de adultos já ultrapassaram o limite de idade de candidatos a doadores vivos, ao contrário de pais de crianças. Em geral, pai e mãe assumem qualquer risco para salvar a vida de seus filhos.

Os dados deste estudo indicam que o transplante intervivos para crianças é exeqüível e relativamente seguro, e representa, portanto, uma opção terapêutica para o tratamento da população pediátrica com insuficiência hepática aguda.

Conclusões

1. O escore MELD dos pacientes com IHA que faleceram foi significativamente maior quando comparado ao MELD dos pacientes que sobreviveram. Todos os pacientes com MELD acima de 51 evoluíram para óbito. Estes dados indicam que o MELD pode representar um instrumento útil na identificação dos casos de IHA em que o transplante hepático pode ser fútil.
2. É possível realizar transplante hepático intervivos de urgência em receptores pediátricos com IHA, com bons resultados para os receptores e com segurança para os doadores.

Referencias

Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Living donor liver transplantation: a European liver transplant registry (ELTR) report on 2634 cases [abstract]. *Transpl Intern* 22(suppl 2): 3, 2009.

Ascher, N. L., J. R. Lake, *et al.* Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg*, v.128, n.6, Jun, p.677-82. 1993.

Bernal, W., T. J. Cross, *et al.* Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol*, v.50, n.2, Feb, p.306-13. 2009.

Bernal, W., N. Donaldson, *et al.* Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*, v.359, n.9306, Feb 16, p.558-63. 2002.

Bernuau, J., A. Goudeau, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*, v.6, n.4, Jul-Aug, p.648-51. 1986.

Bernuau, J., B. Rueff, *et al.* Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*, v.6, n.2, May, p.97-106. 1986.

Bismuth, H., D. Samuel, *et al.* Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*, v.222, n.2, Aug, p.109-19. 1995.

Blei, A. T., S. Olafsson, *et al.* Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*, v.341, n.8838, Jan 16, p.157-8. 1993.

Brown, R. S., Jr. e J. R. Lake. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*, v.5, n.2, Feb, p.203-4. 2005.

Bzeizi, K. I., R. Jalan, *et al.* Primary graft dysfunction after liver transplantation: from pathogenesis to prevention. *Liver Transpl Surg*, v.3, n.2, Mar, p.137-48. 1997.

Campsen, J., A. T. Blei, *et al.* Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl*, v.14, n.9, Sep, p.1273-80. 2008.

Cordoba, J. e A. T. Blei. Cerebral edema and intracranial pressure monitoring. *Liver Transpl Surg*, v.1, n.3, May, p.187-94. 1995.

Dahm, F., P. Georgiev, *et al.* Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. Am J Transplant, v.5, n.11, Nov, p.2605-10. 2005.

Devlin, J., J. Wendon, *et al.* Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. Hepatology, v.21, n.4, Apr, p.1018-24. 1995.

Dos Santos, D. C., J. M. Da Silva Gomes Martinho, *et al.* Eosinophils involved in fulminant hepatic failure are associated with high interleukin-6 expression and absence of interleukin-5 in liver and peripheral blood. Liver Int, v.29, n.4, Apr, p.544-51. 2009.

Emre, S., M. E. Schwartz, *et al.* Living related liver transplantation for acute liver failure in children. Liver Transpl Surg, v.5, n.3, May, p.161-5. 1999.

Faria LC, Ichai P, Saliba F, et al: Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): a 20 year single Center experience [abstract]. Liver Transplant 12(suppl 1): C-92, 2006

Farmer, D. G., D. M. Anselmo, *et al.* Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. Ann Surg, v.237, n.5, May, p.666-75; discussion 675-6. 2003.

Ichai, P. e D. Samuel. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. Liver Transpl, v.14 Suppl 2, Oct, p.S67-79. 2008.

Ikegami, T., A. Taketomi, *et al.* Living donor liver transplantation for acute liver failure: a 10-year experience in a single center. J Am Coll Surg, v.206, n.3, Mar, p.412-8. 2008.

Karakayali, H., Y. Ekici, *et al.* Pediatric liver transplantation for acute liver failure. Transplant Proc, v.39, n.4, May, p.1157-60. 2007.

Karvellas, C. J., F. Pink, *et al.* Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. Intensive Care Med, v.35, n.8, Aug, p.1390-6. 2009.

Kelly, D. A. Managing liver failure. Postgrad Med J, v.78, n.925, Nov, p.660-7. 2002.

Kilic, M., U. Aydin, *et al.* Live donor liver transplantation for acute liver failure. Transplantation, v.84, n.4, Aug 27, p.475-9. 2007.

Kiyasu, P. K. e S. H. Caldwell. Diagnosis and treatment of the major hepatotropic viruses. Am J Med Sci, v.306, n.4, Oct, p.248-61. 1993.

Lidofsky, S. D., N. M. Bass, *et al.* Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. Hepatology, v.16, n.1, Jul, p.1-7. 1992.

Liu, C. L., S. T. Fan, *et al.* Live donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in children. Liver Transpl, v.9, n.11, Nov, p.1185-90. 2003.

Lo, C. M. Liver transplantation for acute liver failure: not too early but never too late. Liver Transpl, v.14, n.9, Sep, p.1243-4. 2008.

Luce, J. M. e D. B. White. A history of ethics and law in the intensive care unit. Crit Care Clin, v.25, n.1, Jan, p.221-37, x. 2009.

Mack, C. L., M. Ferrario, *et al.* Living donor liver transplantation for children with liver failure and concurrent multiple organ system failure. Liver Transpl, v.7, n.10, Oct, p.890-5. 2001.

Mackillop, L. e C. Williamson. Liver disease in pregnancy. Postgrad Med J, v.86, n.1013, Mar, p.160-4. 2010.

Malinchoc, M., P. S. Kamath, *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology, v.31, n.4, Apr, p.864-71. 2000.

Merion, R. M. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? Liver Transpl, v.10, n.10 Suppl 2, Oct, p.S69-73. 2004.

Miwa, S., Y. Hashikura, *et al.* Living-related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. Hepatology, v.30, n.6, Dec, p.1521-6. 1999.

Moran-Sanchez, S., J. A. Pons-Minano, *et al.* [Acute liver failure caused by hepatitis C virus in the puerperium]. Gastroenterol Hepatol, v.28, n.8, Oct, p.447-9. 2005.

O`Grady J. Acute liver failure. In: O`Grady J, Lake J, Howdle P, editors. Comprehensive clinical hepatology, 1st ed. London: Mosby; P 30.1-30.20, 2000.

O'grady, J. G. Acute liver failure. Postgrad Med J, v.81, n.953, Mar, p.148-54. 2005.

_____. Postoperative issues and outcome for acute liver failure. Liver Transpl, v.14 Suppl 2, Oct, p.S97-101. 2008.

O'grady, J. G., G. J. Alexander, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology, v.97, n.2, Aug, p.439-45. 1989.

O'grady, J. G., S. W. Schalm, *et al.* Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet, v.342, n.8866, Jul 31, p.273-5. 1993.

Pacheco-Moreira, L. F., M. Enne, *et al.* Selection of donors for living donor liver transplantation in a single center of a developing country: lessons learned from the first 100 cases. Pediatr Transplant, v.10, n.3, May, p.311-5. 2006.

Pacheco-Moreira L F, Enne M, Fernandes R et al. The first attempt to create a Brazilian living donor liver transplantation registry. *Am Transpl J* (suppl 4): 273, 2010.

Parana, R., L. Vitvitski, *et al.* Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. *Hepatology*, v.30, n.1, Jul, p.289-93. 1999.

Raia, S., J. R. Nery, *et al.* Liver transplantation from live donors. *Lancet*, v.2, n.8661, Aug 26, p.497. 1989.

Registro Brasileiro de Transplantes - RBT (2009).
http://abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2

Rolando, N., A. Gimson, *et al.* Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*, v.17, n.2, Feb, p.196-201. 1993.

Rolando, N., J. J. Wade, *et al.* An open, comparative trial of aztreonam with vancomycin and gentamicin with piperacillin in patients with fulminant hepatic failure. *J Antimicrob Chemother*, v.30, n.2, Aug, p.215-20. 1992.

_____. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg*, v.2, n.1, Jan, p.8-13. 1996.

Shami, V. M., S. H. Caldwell, *et al.* Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*, v.9, n.2, Feb, p.138-43. 2003.

Swetz, K. M., M. E. Crowley, *et al.* Report of 255 clinical ethics consultations and review of the literature. *Mayo Clin Proc*, v.82, n.6, Jun, p.686-91. 2007.

Trey, C., L. Lipworth, *et al.* Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med*, v.279, n.15, Oct 10, p.798-801. 1968.

Trotter, J. F., M. Wachs, *et al.* Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med*, v.346, n.14, Apr 4, p.1074-82. 2002.

Uemoto, S., Y. Inomata, *et al.* Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*, v.70, n.1, Jul 15, p.152-7. 2000.

United Network for Organ Sharing – UNOS homepage . <http://www.unos.org/>. 2010.

Van Thiel, D. H. When should a decision to proceed with transplantation actually be made in cases of fulminant or subfulminant hepatic failure: at admission to hospital or when a donor organ is made available? *J Hepatol*, v.17, n.1, Jan, p.1-2. 1993.

Vaquero, J., R. J. Fontana, *et al.* Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. Liver Transpl, v.11, n.12, Dec, p.1581-9. 2005.

Ware, A. J., A. N. D'agostino, *et al.* Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. Gastroenterology, v.61, n.6, Dec, p.877-84. 1971.

Yantorno, S. E., W. K. Kremers, *et al.* MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. Liver Transpl, v.13, n.6, Jun, p.822-8. 2007.

Anexos



Liver Transplantation for Acute Liver Failure: Trying to Define When Transplantation Is Futile

L.F. Pacheco-Moreira, E. Balbi, M. Enne, J. Roma, K. Paulino dos Santos, T.B. Annunziata, R.M. Perez, H. Sérgio de Moraes Coelho, and J.M. Martinho

ABSTRACT

Background. Recently, the model of end-stage liver disease (MELD) index has been used to select patients with acute liver failure (ALF) or transplantation. By the time the indication for orthotopic liver transplantation (OLT) is defined, the patient's clinical status may worsen.

Objective. In this study, MELD was used to define patients beyond OLT.

Methods. Among adult patients ALF was responsible for 17 OLT. Their medical records were reviewed to calculate the MELD score just before the OLT. MELD of the deceased patients after OLT (group 1, $n = 8$), was compared with the MELD score of living recipients (group 2, $n = 9$). Creatinine level, need for dialysis, use of vasoactive amines, and mechanical ventilation before OLT were also analyzed in these groups. A significant difference was defined when $P < .05$.

Results. The mean MELD score \pm SD was 51.86 ± 12.3 for group 1, and 38.47 ± 7.1 for group 2 ($P = .02$). There was no difference between the creatinine values for patients in the 2 groups ($P = .20$). Also, the use of vasoactive amines or the need of dialysis before OLT were not different ($P = .12$ and $P = .25$, respectively). Group 1 was more frequently under mechanical ventilation, and showed a 4.29 relative risk for death after OLT.

Conclusion. MELD score could be useful to define the prognosis of OLT among patients with ALF.

ACUTE liver failure (ALF) is a life-threatening, rare medical emergency that arises from massive acute hepatic necrosis. It has been defined by the presence of hepatocellular dysfunction (coagulopathy, jaundice), encephalopathy, and no prior history of liver disease. The overall prognosis for patients with ALF who do not undergo orthotopic liver transplantation (OLT) is poor, with mortality rates reaching 80% to 85%.¹ In spite of that, the decision to recommend an emergency liver transplantation in patients with ALF is extremely difficult. The probability of spontaneous recovery must be compared with the risks of surgery and immunosuppression.

Nowadays this decision is in accordance with 2 classifications: the King's College criteria² and the Clichy criteria.^{3,4} The model of end-stage liver disease index (MELD) has been accepted as a predictor of mortality of chronic liver disease on the waiting list for an OLT and also of posttransplantation mortality.⁵ In addition to the wide use of the

MELD score in chronic liver failure, it has lately been used for patients with ALF to recommend emergency OLT.^{6,7} By the time the indication of OLT is defined, the patient's clinical status may have progressively worsened waiting a graft. At the moment of the transplantation, some patients are sick, sometimes almost dead.

Due to the critical shortage of liver donors, we must not perform a futile procedure. Some investigators have examined predictive factors to avoid inefficient liver transplanta-

From the Liver Transplantation Unit (L.F.P.-M., E.B., M.E., J.R., K.P.d.S., T.B.A., J.M.M.), Bonsucesso General Hospital; and Hepatology Service, HUCFF/UFRJ (R.M.P., H.S.M.C.), Rio de Janeiro, Brazil.

Address reprint requests to L.F. Pacheco-Moreira, Liver Transplantation Unit, Bonsucesso General Hospital, Av. Londres 616, Rio de Janeiro, CEP 21041-030, Brazil. E-mail: pacheco.lucio@gmail.com

tion in severe cases of ALF,^{8,9} but consistent data have not been obtained. Measurements of intracranial pressure and (ICP) cerebral perfusion pressure (CPP) have not predicted the outcome of an emergency OLT⁹⁻¹¹; these procedures are not without complications.¹²

The objective of this investigation was not to identify predictive variables to aid in the identification of patients with irreversible ALF versus those with a strong likelihood of spontaneous recovery with medical management. Instead, we sought to examine factors that predicted a poor outcome among patients already deemed to have irreversible ALF and awaiting OLT by using the MELD score, defining when an emergency liver transplantation was a futile medical action.

PATIENTS AND METHODS

From December 2001 to December 2006, 206 patients underwent OLT, including 27 (13.1%) who had ALF.

We extended 10 pediatric patients (younger than 18 years of age) from this analysis. After approval of the institutional ethics committee, we reviewed the medical records of these 27 transplant recipients.

Among adult patients who underwent transplantation due to ALF (n = 17), MELD scores were obtained immediately prior to transplantation, when a graft was available: MELD = 9.57 log^c creatinine level (mg/dL) + 3.78 log^c total bilirubin (mg/dL) + 11.20 log^c INR (international normalized ratio for prothrombin time) + 6.42. No superior limit was defined to MELD score as usually is made for patients with chronic liver disease. Also, no superior or inferior limits for these 3 laboratory results were established. The patients were then divided into 2 groups according to the postoperative outcome of OLT. Group 1 patients (n = 8) died after liver transplantation, and group 2 patients (n = 9) survived and were discharged.

Patient demographic data (age and gender) and etiology of acute

Table 1. Patient Demographic Data and Etiology of Hepatitis

	Age	Gender	Etiology
Group 1 patients			
1.1	46	Female	Drug
1.2	21	Male	Cripto
1.3	26	Female	Cripto
1.4	19	Male	Cripto
1.5	41	Female	Drug
1.6	49	Female	HBV
1.7	20	Female	Cripto
1.8	42	Female	Drug
Mean ± SD	33 ± 17		
Group 2 patients			
2.1	42	Female	Drug
2.2	18	Male	Drug
2.3	58	Female	HBV
2.4	38	Female	Drug
2.5	44	Female	Drug
2.6	47	Female	Cripto
2.7	22	Female	Wilson
2.8	20	Female	Drug
2.9	18	Female	AI
Mean ± SD	34 ± 15		

Abbreviations: Cripto, criptogenico; AI, autoimmuno.

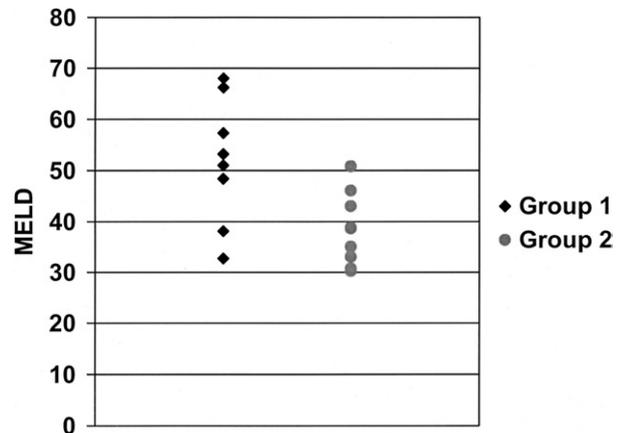


Fig 1. MELD score.

hepatitis are recorded in Table 1. Serum creatinine level, need for dialysis, use of vasoactive amines, and mechanical ventilation before OLT were also analyzed to identify predictive factors.

Statistical analyses were performed using the Student *t* test for continuous variables presented as mean values ± SD (age, MELD score, and creatinine serum level). The chi-square test (Fisher) was used for the categorical variables gender, need for dialysis, use of vasoactive amines, and mechanical ventilation. *P* < .05 was considered significant.

RESULTS

Eighteen of 27 transplanted recipients due to ALF survived (66.7%). After pediatric patient exclusion, the survival rate was 52.9% (9/17). The mean age ± SD was 33 ± 12.7 years versus 34 ± 14.9 years in groups 1 and 2, respectively. In both groups, the majority of patients were females, 75% in group 1 and 88.9% in group 2. The etiologies of ALF in group 1 were drugs in 3 patients, hepatitis B virus (HBV) in 1 patient, and unknown etiology in 4 patients. For group 2 patients, the main etiology was drugs (n = 5). Wilson disease, HBV, autoimmune hepatitis, and unknown etiology were responsible for the other etiologies in the cases remaining in group 2.

The mean MELD score ± SD was 51.86 ± 12.3 versus 38.47 ± 7.1 in group 1 and group 2, respectively (Fig. 1; *P* = .02). Serum creatinine levels were not different (*P* = .20). The mean creatinine level ± SD were 2.19 ± 1.51 and 1.39 ± 0.69 mg/dL in groups 1 and 2, respectively. Figure 2 shows the categorical variables analyzed. Even

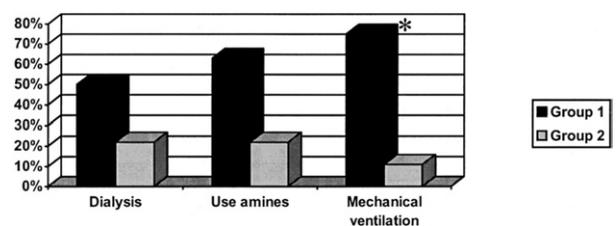


Fig 2. Data from patients in groups 1 and 2. (Need for dialysis, use of amines, and mechanical ventilation before OLT.) **P* < .05.

Table 2. Causes of Death in Group 1 Patients

Patient	Causes of Death	MELD
1.1	Sepsis/PD	33
1.2	Cerebral edema	51
1.3	MOF	66
1.4	MOF	68
1.5	PNF	38
1.6	MOF	53
1.7	Sepsis/PD	57
1.8	MOF	48

Abbreviations: MOF, multiorgan failure; PD, primary dysfunction; and PNF, primary nonfunction.

with the great difference between need for dialysis and use of vasoactive amines they were not statistically significant ($P = .12$ and $.25$, respectively). Mechanical ventilation before OLT was more frequent among group 1 ($P = .01$) with a risk estimate to predict death of 4.29 (95% confidence interval range from 1.2 to 15.4). Finally, Table 2 shows the causes of death in group 1 patients, with MELD scores just before OLT.

DISCUSSION

In our region, a developing country with continental dimensions, the inability to deliver organs (liver) in a timely fashion for patients with ALF, an extremely fast progressive disease, leads to a dilemma when a graft is available. Many times, when the liver is proposed, the patient with ALF is almost dead. The dilemma is whether to do the transplantation. Allocation systems should not only identify patients who will die without the transplant, but also select patients who will survive. Performing a transplantation with a high mortality rate, recently named a “futile” transplantation,¹³ reduces the chance that other patients have a high quality of life after a liver transplantation.

In this scenario, some authors have tried to use high ICP or low CPP as a key to contraindicate liver transplantation among patients with ALF.^{8,10} Despite ICP monitoring and aggressive treatment of cerebral hypertension, there was no change in transplant mortality or neurological death.^{9,11} Nowadays, even with a more aggressive correction of coagulation parameters, perhaps using recombinant activated factor VII (rFVIIa),¹⁴ the rate of complications of ICP monitoring remains high; the mortality rate due to hemorrhage is about 3.5%.^{11,12} In contrast, cerebral edema has been responsible for the majority of ALF deaths in the past.¹⁵ Recently a French group showed that cerebral edema was the primary cause of death only among ALF due to viral hepatitis and unknown etiology. In ALF due to drugs (our principal etiology), cerebral edema was responsible for deaths in only 37.5% of patients.¹⁶ The University of California, Los Angeles team reported that multiorgan failure (MOF) was responsible for 43% of death of patients with ALF undergoing OLT, and neurological death, in 22%.⁹ Table 2, which describes the causes of death in group 1 patients, showed MOF to be the primary cause (50%).

Cerebral edema and neurological death occurred in only 1 patient (12.5%). In our view, the MELD score could indicate more of these patients with MOF than ICP monitoring. When Fig 1 is analyzed, it is clear that no patient with MELD > 51 survived after LT.

The rate of primary nonfunction of a transplanted liver is high among patients with ALF (13.2%).⁹ The incidence of primary nonfunction in these patients ranges from 0 to 16%¹⁷⁻¹⁹; it is higher than OLT performed due to other chronic diseases.²⁰ Probably it occurs due to the rapid progression of ALF and the interval to obtain a suitable deceased donor graft. Almost all centers will use the first donor available to quickly achieve liver replacement. Putting in the same field a marginal donor and an acutely ill recipient with MOF is the key to a bad result. In this article, we see that in the 2 cases of the lowest MELD scores among group 1 patients, the causes of death (Table 2) were related to the use of a marginal donor (primary nonfunction or primary dysfunction). If these 2 patients were excluded, the MELD score in group 1 would be even a higher value.

The creatinine values that are responsible for great changes in the MELD score were similar in both groups: 2.19 ± 1.5 , and 1.39 ± 0.7 mg/dL, in groups 1 and 2, respectively ($P > .05$). The dialysis rate was twice as frequent in group 1, but we used the real serum creatinine level to calculate the MELD score; we did not establish 4 as the highest creatinine value. Also, the need for dialysis before OLT was not different. Maybe this result was due to the small number of patients. This creatinine data are not in accord with previous publications in which serum creatinine level was a robust factor predicting survival after OLT.^{9,18}

Hemodynamic derangements consistent with MOF occur in ALF; the underlying mechanisms are complex and incompletely understood. Management of the hemodynamic balance becomes increasingly important and difficult in the face of an elevated ICP and/or compromised renal function. Inotropic or pressor support may be required to maintain mean arterial pressures of at least 50–60 mm Hg. Group 1 showed a 3 times higher rate of vasoactive amine use than group 2, but it was not significant among both groups ($P > .05$), possibly due to the small number of patients in this series.

In general, patients who progress to grade III or IV encephalopathy undergo tracheal intubation for airway protection. Beside these patients, others are put on mechanical ventilation, due to ventilation dysfunction, as a consequence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Especially when a proposed graft for a patient with ALF is not obtained quickly, infections associated with prolonged mechanical ventilation may occur and worsen the prognosis. In our data, the rate of mechanical ventilation was near 7 times greater in group 1 than group 2, probably reflecting more severe disease in group 1 before OLT. Mechanical ventilation has been shown to display a tendency to affect ALF patient survival after OLT, ($P > .05$ and $P < .1$).⁹ Bismuth et al showed that grade III coma was an independent predictor of survival.¹⁹ The primary clinical

indication for tracheal intubation in this series was airway protection due to patient mental status. Maybe our data about mechanical ventilation are similar to those of Bismuth et al about grade III coma.

This problem with the small number of ALF into OLT patients might be circumvented with a multicent series. However, this might inject other bias, related to differences in time to, indication for, and surgical and anesthesia expertise in OLT.

In conclusion, this initial study used MELD score as a prognostic tool for patients with ALF undergoing OLT. MELD scores showed a good relationship with OLT outcomes.

REFERENCES

- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP: Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. *Semin Liver Dis* 6:97, 1986
- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97:439, 1989
- Bernuau J, Goudeau A, Poinard T, et al: Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6:648, 1986
- Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al: Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50 of normal: a prospective study [abstract]. *Hepatology* 14:49A, 1991
- Merion RM: When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transplant* 10(suppl 2):69, 2004
- Yantorno S, Kremers WK, Ruf AE, et al: MELD is superior to the King's College and Clichy's criteria irrespective of the clinical variants or etiology of fulminant hepatic failure (FHF) [abstract]. *Liver Transplant* 11(suppl 1):C-1, 2005
- Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al: MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transpl Proc* 38:2097, 2006
- Lidofsky SL, Bass NM, Prager MC, et al: Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 16:1, 1992
- Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Ann Surg* 5:666, 2003
- Córdoba J, Blei AT: Cerebral edema and intracranial pressure monitoring. *Liver Transplant Surg* 1:187, 1995
- Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al: Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transplant* 12:1581, 2005
- Blei AT, Olafsson S, Webster S, et al: Complications of intra-cranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 341:157, 1993
- Brown RS, Lake JR: The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transpl* 5:203, 2005
- Shami VM, Caldwell SH, Hespeneheide EE, et al: Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transplant* 9:138, 2003
- Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B: Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 61:877, 1971
- Faria LC, Ichai P, Saliba F, et al: Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): a 20 year single center experience [abstract]. *Liver Transplant* 12(suppl 1): C-92, 2006
- Ascher NL, Lake JR, Emond JC, et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 128:677, 1993
- Devlin J, Wendon J, Heaton N, et al: Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology* 21:1018, 1995
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al: Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 222:109, 1995
- Bzeizi KI, Jalan R, Plevris JN, et al: Primary graft dysfunction after liver transplantation. From pathogenesis to prevention. *Liver Transplant Surg* 3:137, 1997



Living Donor Liver Transplantation for Acute Liver Failure: A Single Center Experience

L.P. Cariús, L.F. Pacheco-Moreira, E. Balbi, C.R.G. Leal, A.C. Gonzalez, L.V. Agoglia, C. Araújo, M. Enne, and J.M. Martinho

ABSTRACT

Objective. Orthotopic liver transplantation (OLT) is the principal therapy for acute liver failure (ALF). The mortality on the waiting list for deceased donor liver transplantation (DDLT) is high, principally in countries where donation rates are low. Living donor liver transplantation (LDLT) seems an option for the treatment of ALF, although some ethical issues need to be considered. Herein we have evaluated LDLT results among patients with ALF and discussed the ethical aspects of procedures performed in emergency situations.

Patients and Methods. From March 2002 to October 2008, we performed 301 liver transplantations, including 103 from living donors. ALF was responsible for 10.6% of all transplantations; LDLT was only considered for pediatric recipients among whom 7 children displayed ALF.

Results. One patient died on postoperative day 33 due to hepatic artery thrombosis. One patient died at 2 months after transplantation due to biliary sepsis, resulting in an overall survival rate of 71%. The average time for donor discharge was 5 days. No mortality or major complications were observed.

Conclusions. The survival of children with ALF undergoing LDLT was comparable to published data. Furthermore, despite the fact that the available time to prepare the donors was limited, no serious complications were observed in the postoperative period. Thus, using living donors for children with ALF is an effective, safe alternative that can be extremely useful in countries with low donation rates.

ACUTE LIVER FAILURE (ALF) is defined by the presence of hepatic encephalopathy as a consequence of severe liver damage in patients without preexistent liver disease.¹ This condition is frequently characterized by a rapid evolution to coma and death. The chance for a spontaneous recovery is poor; orthotopic liver transplantation (OLT) is the only effective therapy. However, because of the rapid evolution and shortage of cadaveric donors, some patients die awaiting a deceased donor liver transplantation (DDLT), principally in countries with low organ donation rates as in Brazil.

The first pediatric living donor liver transplantation (LDLT) performed in Brazil in 1989 by Raia et al² was originally indicated only for elective cases. Due to the shortage of liver grafts, this indication has been expanded into emergency cases such ALF. The survival rates of children undergoing LDLT for ALF varies from 59% to 90% at 1 year,³⁻¹⁰ similar to the survival of patients

transplanted from deceased donors. Although resistance to LDLT for pediatric ALF cases has gradually subsided, there are concerns whether donor candidates can be appropriately evaluated during the rapid course of ALF. Although valuation in a limited time seems difficult, in most centers it can be done in 24 to 48 hours.¹⁰ Rigorous donor selection criteria, both physical and psychological, and meticulous operative and postoperative care are required to guarantee donor safety. Herein we have reported 7 pediatric cases with ALF treated by LDLT and have discussed the ethical issues of this treatment.

From the Liver Transplantation Unit, Bonsucesso General Hospital, Rio de Janeiro, Brazil.

Address reprint requests to Lúcio F. Pacheco-Moreira, Liver Transplantation Unit, Bonsucesso General Hospital, Av. Londres, 616, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, CEP: 21041-030. E-mail: pacheco.lucio@gmail.com

PATIENTS AND METHODS

From March 2002 to October 2008, 103 of 301 liver transplantations were performed using living donors. ALF was responsible for 10.6% of all transplantations; LDLT was only considered for pediatric recipients with this condition. Therefore, living donors were used for 7 children with ALF. The transplant decision was based on King's College criteria.¹¹ The mean age of the recipients was 6.3 years (range, 3–11 years); there were 5 females. The etiology of ALF was hepatitis A virus in 2 patients and no etiology was identified in the others. On admission, 4 patients had grade IV encephalopathy, requiring mechanical ventilation; 2 other patients developed this condition on the second hospital day. The other patient had grade III encephalopathy and did not require ventilatory support pretransplantation. Considering the grafts, 6 received a left lateral segment and 1 a right lobe. Recipient characteristics are shown in Table 1.

As soon as the indication for an urgent liver transplantation was established, detailed counseling was provided to the potential donors. They were informed about the modalities of liver transplantation, as well as the risks and benefits of LDLT in this situation. The donor evaluation included: history and physical examination; blood type; complete blood count; biochemistry (including hepatic enzymes and liver synthetic markers); B-HCG (female donors); serologies for hepatitis A, B, and C viruses, HIV I and II, HTLV I and II, and Chagas disease; VDRL; chest X ray; electrocardiogram; and abdominal ultrasound. Three donors underwent hepatic arteriography. The time spent to prepare the donors ranged from 24 to 72 hours. The donors were 2 fathers, 2 mothers, 2 uncles, and 1 unrelated individual (aunt's husband). Their mean age was 28 years (range, 21–45 years).

RESULTS

Recipient survival rate with a median follow-up of 16.7 months (range, 1–51 months) was 71.4%. One child died on postoperative day 33 due to hepatic artery thrombosis with severe liver impairment, awaiting retransplantation. One patient developed a bile leak and liver abscess, and died 2 months after transplantation due to biliary sepsis. Another patient developed chronic rejection at 7 months after OLT and still awaits retransplantation. No patient developed permanent neurological complications.

There was no mortality or major morbidity among donors in this series. Their median hospital stay was 5 days (range, 4–6 days). None of the donors required a blood transfusion. Two donors developed urinary tract infections. Another donor developed a biliary fistula and biloma, which was effectively treated with a percutaneous drain associated

with oral antibiotics. Currently all donors are alive and well, with normal liver function. All have returned to their normal activities.

DISCUSSION

ALF is a condition with a high fatality rate without a timely OLT. Approximately 10% of liver transplantations are performed for this condition. The success of the procedure is time dependent. It is difficult to obtain a cadaveric donor graft in a timely manner, especially in countries with low donation rates. In this setting, LDLT seems an option for ALF treatment.

The LDLT modality presents other advantages: timely transplantation and good graft quality from a healthy donor. An important concern is whether donor candidates can be appropriately evaluated during the rapid evolution of ALF. The short time to decide for donation, the short time to evaluate donor candidates, the possibility of donor complications, and possible small-for-size grafts are disadvantages of this procedure. In addition, there may also be greater constraints or pressure on potential donors by other family members.

The resistance to LDLT among pediatric ALF cases has gradually diminished because of the procedure's life-saving potential. The survival rate of LDLT recipients in the present study (71.4%) was consistent with the 59% to 90% reported successes in previous series.^{3–10} Furthermore, the survival rate of LDLT recipients was comparable to or better than those who underwent DDLT for ALF.^{9,12} Another aspect consists of the inverse relationship between the duration of donor evaluation and neurological consequences for the recipient. In this series, all patients experienced complete neurological recovery.

However, benefits of LDLT have to be weighed against risks taken by the donors. In general, the most important ethical dilemma is that it subjects a healthy individual to a major operation. In countries where cadaveric donors are scarce, LDLT is more easily justified. The present series showed that this procedure can be performed with low morbidity, despite the fact that the available time to prepare the donors was limited. Using living donors for adults with ALF is more controversial, mainly due to the need for larger grafts, which can increase the risks for the donor. In addition, donor candidates are likely to be relatives other

Table 1. Recipient Characteristics and Outcomes After LDLT for ALF

Age (y)	Sex	Etiology	Encephalopathy Grade	Graft	Follow-up (months)	Outcome
3	F	Idiopathic	IV	LLS	2	Died
5	M	Idiopathic	IV	LLS	51	Alive
5	F	HAV	IV	LLS	38	Alive
9	F	Idiopathic	IV	LLS	1	Died
3	F	HAV	IV	LLS	18	Alive
7	F	Idiopathic	IV	LLS	5	Alive
11	M	Idiopathic	III	Right lobe	2	Alive

LLS, left lateral segment; HAV, hepatitis A virus.

than the parents, who are usually older than 50 years old, which can make the selection of the donor more critical.

In conclusion, using living donors for pediatric patients with ALF is an effective, safe alternative that can be extremely useful in countries with low donation rates, while the risks to donors remain low.

REFERENCES

1. Riordan SM, Williams R: Transplantation for fulminant hepatic failure. In Busuttil RW, Klintmalm GB (eds): *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: Elsevier; 2005, P 161
2. Raia S, Nery JR, Mies S: Liver transplantation from live donors. *Lancet* 2:497, 1989
3. Miwa S, Hashikura Y, Mita A, et al: Living-related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 30:1521, 1999
4. Emre S, Schwartz ME, Shneider B, et al: Living related liver transplantation for acute liver failure in children. *Liver Transpl Surg* 5:161, 1999
5. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 70:152, 2000
6. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al: Live donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in children. *Liver Transpl* 9:1185, 2003
7. Karakayali H, Ekici Y, Ozcay F, et al: Pediatric liver transplantation for acute liver failure. *Transplant Proc* 39:1157, 2007
8. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, et al: Living donor liver transplantation for acute liver failure: a 10-year experience in a single center. *J Am Coll Surg* 206:412, 2008
9. Campsen J, Blei AT, Emond JC, et al: Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: The Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Liver Transpl* 14:1273, 2008
10. Kilic M, Aydin U, Noyan A, et al: Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 84:475, 2007
11. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97:439, 1989
12. Mack CL, Ferrario M, Abecassis M, et al: Living donor liver transplantation for children with liver failure and concurrent multiple organ system failure. *Liver Transpl* 7:890, 2001

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)