



U. PORTO



**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DE ABEL SALAZAR -
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE
2012/2013**

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRADO

ALUNO: Adriana Celina Ferreira Coelho

Transplantação renal e hepática em simultâneo

**ARTIGO DE REVISÃO e APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS
ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF.^a DOUTORA LUÍSA LOBATO**

JUNHO/2013

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA,
SUBMETIDA AO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR DA
UNIVERSIDADE DO PORTO.

CORRESPONDÊNCIA:

AUTORA: Adriana Celina Ferreira Coelho

CATEGORIA: 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do
Porto

ENDEREÇO: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO

E-MAIL: acfcoelho@msn.com

ORIENTADORA: Dr.^a Luísa Maria Correia Lopes Lobato

CATEGORIA: Professora Afiliada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar e Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia

“Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio”

Mestrado Integrado em Medicina

(Adriana Celina Ferreira Coelho)

Índice

Índice	4
Escolha do Tema	6
Instituições.....	6
Artigo de Revisão	7
Resumo	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
Contextualização histórica e o impacto do <i>score</i> de MELD	10
Impacto da disfunção renal na transplantação hepática.....	11
Transplantação Renal e Hepática em Simultâneo	14
Indicações	14
Doença hepática e renal concomitante	15
Doença poliquística	17
Doenças metabólicas	17
Amiloidoses nefropáticas hereditárias.....	17
Potenciais benéficos e suas controvérsias	19
Tolerância imunológica induzida pelo enxerto hepático.....	20
Implicações éticas e sociais	21
Avaliação dos potenciais candidatos	22
Avaliação da função renal no contexto de doença hepática	22
Preditores da reversibilidade ou progressão invariável da disfunção renal.....	26
Definição da disfunção renal	28
Avaliação da função hepática no contexto de doença renal	29
Critérios de seleção dos candidatos	30
Registos Internacionais.....	35
Registo Americano	35

Registo Europeu	36
Registo de Polineuropatia Amiloidótica Familiar	37
Questões e linhas de investigação futuras	38
Casos clínicos	39
Conclusão	41
Referências	42
Abreviaturas	48
Agradecimentos	50
Nota final	50

Escolha do Tema

A transplantação renal e hepática em simultâneo tem sido apontada como uma alternativa segura e eficaz em doentes com falência renal e hepática concomitante, até há pouco tempo excluídos das listas de transplantação.

Nas últimas décadas, tem-se assistido a um aumento considerável do número destes procedimentos. Contudo, os estudos publicados neste âmbito, nem sempre são consensuais no que respeita às indicações, critérios de avaliação e seleção dos doentes, daí o esforço desenvolvido nos últimos anos para o alcance de um consenso que possibilite maior uniformização dos mesmos.

A vontade de aprofundar o conhecimento sobre esta temática motivou a realização desta revisão.

Instituições

O trabalho foi desenvolvido como artigo de revisão. No Hospital de Santo António/ Centro Hospitalar do Porto prestou apoio o serviço de Nefrologia e o Departamento de Transplantação Hepática. A tese foi orientada pela Prof.^a Doutora Luísa Lobato, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia e responsável pela Unidade de Investigação “Nefrologia, Diálise e Transplantação” da Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica da Universidade do Porto (UMIB-UP).

Artigo de Revisão

Transplantação Renal e Hepática em Simultâneo

Simultaneous liver - kidney transplantation

Adriana Celina Ferreira Coelho

Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

Resumo

O fígado e o rim são órgãos com uma inter-relação funcional importante, o que legitima em várias circunstâncias o seu compromisso concomitante, tendo-se desenvolvido a transplantação renal e hepática em simultâneo para a reabilitação destas doenças.

O objetivo desta revisão é demonstrar a aplicabilidade desta intervenção, priorizando o esclarecimento das indicações, critérios de avaliação e seleção, aspectos controversos e as linhas de investigação necessárias para alcançar um consenso há muito pretendido.

O primeiro transplante simultâneo fígado-rim ocorreu em 1984. A introdução do sistema de alocação hepático baseado no *score* MELD (*model of end-stage liver disease*) em 2002, ao priorizar doentes com disfunção renal à transplantação hepática, permitiu, na última década, um aumento no número destes procedimentos.

As indicações para a sua realização são amplamente discutidas, mas em regra incluem doenças que condicionem falência renal e hepática concomitante ou desordens metabólicas hereditárias nas quais um defeito primário no fígado poderá determinar lesão no rim.

As controvérsias relativas a esta temática são ainda inerentes à necessidade de evidências definitivas das vantagens deste transplante, à definição de preditores da reversibilidade da função renal, à procura de marcadores seguros da função dos órgãos, além da elaboração de critérios que permitam a seleção dos candidatos.

Para ilustrar esta revisão, serão apresentados dois casos clínicos de doentes com polineuropatia amiloidótica familiar e poliquistose renal e hepática, submetidos no Hospital de Santo António, a transplante simultâneo fígado-rim.

Palavras-chave: transplantação renal e hepática em simultâneo, falência renal, lesão renal aguda, doença renal crônica, doença hepática em estágio terminal, cirrose, amiloidose, doenças metabólicas, doença poliquística.

Abstract

The liver and the kidney have an important functional interrelationship. The concomitant organ damage legitimizes, in particular circumstances, a simultaneously liver and kidney transplantation (SLK), as an approach of rehabilitation.

The aim of this review is to demonstrate the applicability of this procedure, prioritizing the clarification of the indications, selection criteria, points of controversy and lines of research needed to reach a long awaited consensus.

The first SLK occurred in 1984. The introduction of the liver allocation system based on MELD *score* (model of end-stage liver disease), in 2002, prioritizing liver transplant patients with renal dysfunction, allowed, in the last decade, an increase of these procedures.

The indications for SLK, widely discussed, include broad-spectrum situations of concomitant liver and kidney failure, or inherited metabolic disorders in which the primary hepatic defect leads to renal damage.

Controversies in this thematic are inherent to the need for definitive evidence of the advantages of this transplant, to the definition of predictors of the renal function reversibility, looking for secure organ function markers and to establishment criteria for selection of candidates.

To illustrate this review, two cases of SLK from Hospital de Santo António are presented. In these cases, the indications for SLK were familial amyloid polyneuropathy and kidney-liver polycystic disease.

Key words: simultaneous liver kidney transplantation, renal failure, acute kidney injury, chronic kidney disease, end stage liver disease, cirrhosis, amyloidosis, metabolic diseases, polycystic disease.

Introdução

O envolvimento patológico simultâneo do fígado e rim é causa de limitações importantes na vida dos doentes.

A disfunção renal é uma comorbilidade multifacetada, comum nos doentes hepáticos em estadió terminal (DHET) e constitui-se um preditor bem definido de morbi-mortalidade, associada a elevados custos de saúde.

Realizada há mais de duas décadas, mas com prática não uniforme em todo o mundo, a transplantação renal e hepática em simultâneo (TRHS) tem vindo a assumir maior importância. Além de ser uma solução terapêutica adequada para determinados doentes com disfunção renal e hepática concomitante, apresenta algumas vantagens que justificaram a sua aplicabilidade desde 1984.

Apesar de reconhecida como terapêutica promissora para doentes até há pouco tempo com baixa probabilidade de sobrevivência, a determinação exata das indicações e dos critérios de seleção dos doentes é ainda um assunto bastante controverso. A disponibilidade de órgãos para doação é um problema real e cada vez mais acentuado, e a necessidade de dois órgãos em simultâneo levanta questões económicas, sociais, políticas e culturais.

Com o objetivo de garantir um processo judicioso e equitativo na distribuição de órgãos para transplantação, comissões internacionais têm-se empenhado na definição de métodos de avaliação e critérios de seleção que possam garantir a escolha dos candidatos para os quais a transplantação simultânea seja uma mais-valia.

Para esclarecer a aplicabilidade desta intervenção, demonstrando os potenciais benefícios e as suas controvérsias, foi realizado este artigo de revisão.

Contextualização histórica e o impacto do *score* de MELD

Antes da década de 80 do século XX, doentes com falência renal no contexto de DHET eram excluídos da lista de espera para transplante hepático isolado (THI).

O primeiro TRHS ocorreu em 1984 ⁽¹⁾, e, desde então, a falência renal, até aí uma contraindicação absoluta para THI, foi reconsiderada pela maioria das instituições no mundo. ⁽²⁾

Apesar das suas limitações e controvérsias, este transplante assume cada vez maior importância. As razões para este aumento a nível mundial, particularmente nos Estados Unidos da América (EUA), são multifatoriais, porém, a literatura sugere duas razões principais.

Primeiro, a evidência de maior mortalidade e menor qualidade de vida nos candidatos a THI com disfunção renal associada, o que levou à consideração do TRHS uma opção terapêutica. ⁽³⁾ Em segundo, a implementação do *score* MELD em Fevereiro de 2002. Aceite como escala padronizada, objetiva e preditora da mortalidade nos candidatos a THI, este é um sistema logarítmico de pontuações que considera os valores de creatinina sérica, bilirrubina e o índice internacional normalizado para determinar a severidade da doença hepática. O objetivo da sua implementação consiste na priorização à transplantação dos casos mais graves, assegurando a melhor utilização dos fígados disponíveis. Porém, ao incluir no *score* a creatinina, condicionou inesperadamente um aumento de candidatos a THI com disfunção renal associada. ⁽⁴⁾

Nos EUA, o número de TRHS realizados não variou muito desde 1994, contudo desde a instituição do *score* MELD houve um aumento dramático de 279% no período de 9 anos pós-MELD. ⁽⁵⁾

Embora de elevada importância, o *score* MELD tem sido alvo de críticas. Ao examinar a equação (fig. 1), é rapidamente perceptível que a creatinina tem um grande impacto, o que poderá condicionar alguma prematuridade no acesso à transplantação renal. ⁽⁴⁾

$$\text{Score de MELD} = (0,957 \cdot \log(\text{CrS}) + 0,378 \cdot \log(\text{bilirrubina sérica}) + 1,120 \cdot \log(\text{INR}) + 0,643) \cdot 10$$

(se em hemodiálise, o valor de creatinina é automaticamente de 4.0) ⁽⁴⁾

Fig. 1 – Equação de *Score* de MELD ⁽⁴⁾

Por conseguinte, nos últimos anos, a necessidade de determinar o perfil de doentes a beneficiar do TRHS, resultou na tentativa de definição de critérios para a avaliação e seleção dos candidatos. Alguns estudos têm vindo a avaliar o impacto da função renal na THI e os resultados da aplicação do TRHS. Desde a introdução destas recomendações nos EUA, verificou-se uma quebra no número de procedimentos realizados, contudo, nos últimos anos, uma tendência de crescimento permanece (fig.2 e 3).⁽⁶⁾

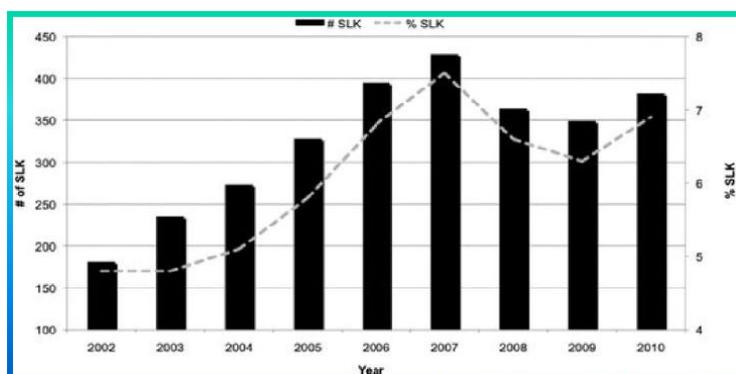


Fig. 2: Número total e percentagem de TRHS realizados nos EUA.⁽⁶⁾

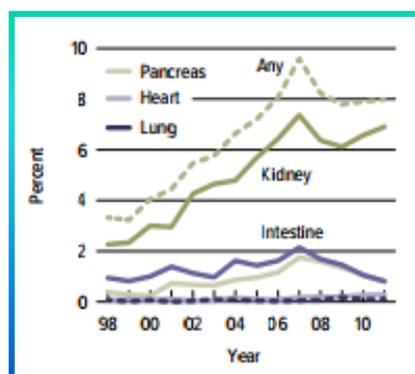


Fig. 3. Percentagem de transplantes de fígado de dador de cadáver em simultâneo com outros órgãos, disponível em *Organ Procurement Transplantation Network (OPTN)*⁽⁶⁾

Impacto da disfunção renal na transplantação hepática

Desde o primeiro THI no início dos anos 60, verificaram-se grandes progressos na gestão médica e cirúrgica dos doentes.⁽⁷⁾ Apesar desta evolução, a disfunção renal que antecede e precede o THI é comum, multifacetada e com implicações adversas a curto e longo prazo.⁽⁷⁾

O aumento da sua prevalência nos candidatos em lista de espera ou submetidos a THI tem preocupado e deve-se essencialmente a 3 fatores: maior sobrevivência de doentes com disfunção hepática, pelo aprimoramento das técnicas clínicas; maior tempo de espera por THI passível de condicionar isquemia renal; necessidade de inibidores da calcineurina pós-THI com potencial nefrotóxico conhecido.⁽⁸⁾

Embora esta prevalência não seja conhecida com precisão, a disfunção renal tem implicação nas elevadas taxas de morbi-mortalidade, associando-se a um aumento dos episódios de sepsis, permanência em unidades de cuidados intensivos (UCI's),

necessidade de diálise e elevados custos de saúde,⁽⁹⁾ bem como ao aumento da incidência de infecções bacterianas, fúngicas e falência renal pós-THI, comparativamente aos doentes sem disfunção renal.⁽¹⁰⁾

Ao avaliar-se o impacto da disfunção renal na sobrevivência de 20.000 candidatos submetidos THI, concluiu-se que a disfunção moderada (*clearance* de creatinina (CICr) = 20-39.9 ml/min) ou severa (CICr < a 20 ml/min) se associava a maior risco de enxerto não funcional, maior mortalidade nos primeiros 30 dias pós-transplante, menor taxa de sobrevivência do doente e do enxerto ao fim de 1, 2 e 5 anos.⁽¹¹⁾ De facto, na maioria dos estudos publicados, a função renal pré-transplante é o preditor mais robusto da sobrevivência pós-THI.⁽⁴⁾

A etiologia da disfunção renal no contexto de THI é multifatorial (Quadro. 1), podendo ser funcional, estrutural ou mista, com expressão sob a forma aguda, crónica ou ambas.^(7, 8, 12)

Resumidamente, a maioria ocorre como consequência da vasoconstrição renal e/ou do ambiente inflamatório existente.^(7, 8, 12) Na maioria daqueles com cirrose hepática, a lesão renal é provocada pela redução efetiva do volume circulante devido a vasodilatação sistémica e hiponatremia, com consequente vasoconstrição e isquemia nos casos de maior severidade. O rim pode ainda ser afetado por lesões não-isquémicas decorrentes de infecções (exemplo: vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC)) ou processos autoimunes.⁽¹²⁾ Neste processo fisiopatológico, vários fatores estão envolvidos: aumento dos ácidos biliares, ação de endotoxinas, complexos imunes circulantes, ativação da cascata de complemento e ação inflamatória induzida por várias citocinas.⁽¹³⁾

Estudos descrevem ainda o papel da ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, uso de diuréticos e terapêuticas nefrotóxicas (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroides) e o uso de contraste intravenoso como potenciais indutores ou agravantes da lesão renal.⁽⁹⁾

Para além desta inter-relação, doenças metabólicas ou estruturais a nível hepático poderão condicionar lesão no rim, como ocorre na hiperossalúria primária, deficiência de alfa 1 antitripsina, acidemia metilmalónica, tirosinémia e doença poliquística.^(8, 12)

A disfunção renal pós-THI é igualmente comum e indicadora de mau prognóstico, podendo dever-se a lesão renal aguda (LRA) peri-operatória, insuficiência

renal crônica (IRC) preexistente ou que se desenvolva pós-transplante (Quadro. 1). Isto reflete que a sua prevenção deverá ser o foco principal nos cuidados pós-transplante. ⁽⁷⁾ Fatores de risco ao seu desenvolvimento incluem idade avançada, efeito combinado dos inibidores de calcineurina, fatores hemodinâmicos, síndrome hepatorenal (SHR) pré-transplante, doença renal preexistente, hipertensão arterial (HTA), hepatite C e Diabetes Mellitus (DM) ^(14,15). Em média, os doentes perdem cerca de 40 a 50% da sua função renal pós-THI. ⁽⁴⁾

Embora o tratamento das doenças renais no contexto de THI seja variável em função da etiologia e cronicidade, dadas as implicações negativas da inter-relação fígado-rim, vários apontam o TRHS como terapêutica promissora nas situações expectáveis de pior prognóstico com a realização de THI. ^(8,12)

Pré THI	À data do THI	Pós THI
<ul style="list-style-type: none">○ Redução da taxa de filtração glomerular por alterações hemodinâmicas:<ul style="list-style-type: none">✓ Hemorragia✓ Gastrointestinal;✓ Lactulose✓ Diuréticos✓ Infecção○ Síndrome Hepatorrenal;○ Insuficiência renal crônica pré existente;○ Doença renal parenquimatosa associada a doença hepática:<ul style="list-style-type: none">✓ Nefropatia de IgA✓ Glomerulonefrite membranoproliferativa✓ Nefropatia membranosa;✓ Nefropatia induzida por bilirrubina	<ul style="list-style-type: none">○ Necrose tubular aguda○ Disfunção renal pré transplante residual○ Declínio hemodinâmico agudo da taxa de filtração glomerular relacionado com uso de inibidores da calcineurina	<ul style="list-style-type: none">○ Necrose tubular aguda○ Diabetes mellitus pós transplante○ Hipertensão arterial pós transplante○ Declínio hemodinâmico agudo da taxa de filtração glomerular relacionado com uso de inibidores da calcineurina

Quadro 1. Etiologia da disfunção renal no contexto de THI, adaptado a partir de Weber et al. ⁽⁷⁾

Transplantação Renal e Hepática em Simultâneo

Indicações

Inicialmente um procedimento curativo para doentes com erros do metabolismo ao nascimento, o uso do TRHS foi estendido a doentes com DHET secundária a causas não metabólicas com falência renal concomitante. ⁽¹⁶⁾

Esta é uma alternativa terapêutica bem definida para aqueles com doença renal e hepática em estadios terminal a requerer terapia de substituição renal (TSR) crônica. Porém, a indicação é menos clara, para aqueles com doença renal primária de leve a moderado grau e para aqueles cuja causa da falência renal é potencialmente reversível. ⁽¹⁶⁾

Por ser ainda controverso, alguns autores têm discutido extensivamente as suas indicações, dividindo-as grupos. (Quadro. 2)

I. Doença hepática avançada com insuficiência renal crônica:	
a)	Coincidentes: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glomerulonefrite / glomerulopatia (membranosa, membranoproliferativa, nefropatia IgA, glomerulosclerose focal, doença Anti-membrana basal glomerular, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus) ✓ Doença renal intersticial (pielonefrite crônica, nefropatia analgésica, anemia falciforme, sarcoidose) ✓ Estrutural (uropatia obstrutiva, doença quística medular, nefrolitíase, hipertensão maligna, trombose da artéria renal)
b)	Associadas: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Doença poliquística ✓ Glomerulonefrite / glomerulopatia associada à hepatite viral (VHB, VHC) ✓ Doença hepática crônica por VHC em doentes com insuficiência renal crônica em hemodiálise
c)	Toxicidade por inibidores da calcineurina
II. Doença hepática avançada com lesão renal aguda/aguda em crônica:	
a)	Síndrome hepatorenal
b)	Necrose tubular aguda
III. Metabólica:	
a)	Que afetam ambos os órgãos: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Anemia falciforme ✓ Deficiência de alfa 1 antitripsina ✓ Doença de depósito de glicogênio tipo I
b)	Que afetam principalmente o rim (fígado usado como terapia genética para corrigir o distúrbio metabólico): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiperocalcemia primária I ✓ Síndrome hemolítico urémico ✓ Acidemia metilmalônica
IV. Amiloidoses Nefropáticas Hereditárias	
V. Outros:	
	Imunoproteção do rim em <i>cross-match</i> positivo
	Fibromatose abdominal
	Síndrome COACH
	Intoxicação aguda de crômio-cobre

Quadro 2. Indicações para THRS adaptado de Chava et al. ⁽¹⁷⁾

Doença hepática e renal concomitante

Doenças hepáticas

Uma variedade de processos fisiopatológicos a nível hepático resulta na lesão progressiva do órgão, pelo que, em circunstâncias avançadas, a transplantação se impõe como a única alternativa terapêutica eficaz. No contexto do TRHS, são inúmeras as etiologias implicadas no diagnóstico de doença hepática (Quadro 3) com amplas diferenças encontradas entre os centros de transplantação.⁽¹⁷⁾ A etiologia mais descrita à data do TRHS, nos EUA, é a cirrose não colestática, nomeadamente a induzida pelo VHC e a alcoólica.⁽¹⁷⁾

ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO RENAL	ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO HEPÁTICA
<ul style="list-style-type: none">✓ Glomerulonefrite/nefropatia crónica✓ Diabetes Mellitus✓ Retransplantação/falência do enxerto✓ Doença renal poliquística✓ Nefrosclerose hipertensiva✓ Doenças Renovasculares e outras doenças vasculares✓ Doenças do tecido conjuntivo✓ Nefropatia por oxalato✓ Amiloidose✓ Nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina; analgésicos; antibióticos; agentes quimioterápicos✓ Doenças túbulo-intersticiais (pielonefrite/nefropatia de refluxo, nefrolitase, uropatia obstrutiva, nefrite)✓ Necrose tubular aguda	<ul style="list-style-type: none">✓ Necrose hepática aguda✓ Cirrose<ul style="list-style-type: none">○ VHB○ VHC○ VHB e VHC○ Alcoólica○ Alcoólica e VHC○ Criptogénica○ Autoimune○ Esteatose hepática não alcoólica○ Outras✓ Atresia biliar/ hipoplasia✓ Doença hepática poliquística✓ Fibrose hepática congénita✓ Doenças metabólicas<ul style="list-style-type: none">○ Hiperoxalúria primária○ Deficiência alfa 1 antitripsina○ Doença do depósito de glicogénio tipo I○ Carcinoma hepatocelular

Quadro 3. Possíveis etiologias da disfunção renal e hepática em doentes submetidos TRHS, adaptado de Chava et al.⁽¹⁷⁾

Doenças Renais

A presença de falência renal concomitante a DHET poderá ser coincidência ou o resultado da inter-relação funcional destes órgãos.^(8, 12)

Nos EUA, apesar da maioria ser reportada sob a denominação “outras”, a DM foi a causa de disfunção renal mais prevalentemente encontrada à data do TRHS, seguida das doenças túbulo-intersticiais e glomerulares, havendo uma tendência na redução do número de TRHS na presença de LRA e SHR.⁽¹⁸⁾

A LRA no contexto de DHET é geralmente causada por falência pré-renal secundária a hipovolémia ou SHR.⁽⁹⁾

A SHR é uma causa funcional de falência renal secundária a cirrose avançada (Quadro 4). Configura-se uma das causas potencialmente reversíveis de insuficiência renal pré-THI e, portanto, não é indicação rotineira para TRHS. Contudo, circunstâncias que favoreçam uma redução da perfusão renal persistente, poderão condicionar necrose tubular aguda (NTA) e eventualmente lesões irreversíveis. Neste caso particular, o TRHS poderá ser equacionado, mas levanta-se a questão: como se prediz a irreversibilidade ou a progressão invariável da doença renal?⁽⁹⁾

Critérios de diagnóstico para SHR

- ✓ Cirrose hepática com ascite;
- ✓ Creatinina sérica > 133 $\mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl)
- ✓ Sem melhorias na creatinina sérica (redução para nível <133 $\mu\text{mol/l}$) após 2 dias sem diurético e com expansão de volume com albumina. A dose recomendada de albumina é 1g/kg de peso corporal por dia até a um máximo de 100g/dia;
- ✓ Ausência de choque
- ✓ Ausência de tratamento recente com nefrotóxicos
- ✓ Ausência de sinais de doença renal parenquimatosa sugerida por proteinúria > 500 mg/dia, microhematúria (> 50 eritrócitos por campo de grande ampliação) e/ou ecografia renal anormal

Quadro 4. Critérios para SHR, segundo a IAC, adaptado de Gleisner et al.⁽⁹⁾

A IRC no contexto de DHET poderá ter várias causas implicadas: LRA prolongada, comorbilidades sistêmicas, ser consequência direta da doença hepática no rim ou da ação de agentes nefrotóxicos (Quadro 3). As doenças renais podem ser divididas em várias categorias incluindo glomerulonefrites/glomerulopatias, doenças túbulo-intersticiais, metabólicas e estruturais.^(8, 12)

Na presença de doença renal primária em doentes com DHET, a indicação para TRHS não é automática e dependerá do seu grau de severidade, avaliado no contexto da história natural da doença, nível de função residual e potencial de nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina. Quando é expectável que a doença renal primária progrida para falência renal pós-THI, o TRHS estará indicado.⁽¹⁷⁾

Doença poliquística

Por ser uma condição que frequentemente acomete o fígado e rim, a doença poliquística é uma das indicações mais conhecidas de TRHS. Cerca de 45% a 55% dos doentes com doença renal autossômica poliquística do adulto têm doença no fígado e 93% daqueles com doença poliquística do fígado têm doença no rim. ⁽¹⁷⁾

O THI e o transplante renal isolado (TRI) estão comumente indicados, no entanto, especialmente no contexto do THI, é frequente a necessidade de um TRI subsequente devido à progressão da doença. Assim, aqueles com doença renal em estadio terminal (DRET) em hemodiálise ou com lesão severa do rim e hepatomegalia maciça sintomática e/ou ascite, o TRHS estará indicado. ⁽¹⁷⁾

Doenças metabólicas

Doenças metabólicas em que o defeito primário no fígado condicione lesão renal, poderão ser tratadas por TRHS.

Algumas afetam o rim e o fígado em simultâneo como a deficiência de alfa 1 antitripsina, doença do depósito do glicogénio tipo I e anemia falciforme. Neste contexto, têm sido reportados casos de sucesso na aplicação do TRHS. ⁽¹⁷⁾

Outras afetam predominantemente o rim, como a hiperoxalúria primária tipo I, síndrome hemolítico-urémico e acidemia metilmalónica. Nestes casos, o TRI tem-se associado a piores resultados devido à recorrência da doença, com baixa sobrevida do enxerto e do doente, ⁽¹⁹⁾ enquanto o TRHS funcionará como terapia de gene para a correção do distúrbio metabólico. ⁽²⁰⁾

Embora tenham sido publicados alguns resultados contraditórios, ⁽¹⁷⁾ estudos recentes vieram confirmar que a sua realização se associa a bons resultados a longo prazo, ^(17,21,22) concluindo que o enxerto hepático poderá conferir ao rim proteção contra a recorrência da doença e rejeição do enxerto. ⁽¹⁷⁾

Amiloidoses nefropáticas hereditárias

A amiloidose sistémica hereditária compreende várias doenças autossômicas dominantes causadas por mutações em proteínas do plasma, que resultam no depósito de proteínas fibrilares insolúveis em vários órgãos e tecidos. ⁽¹⁷⁾

Nas doenças em que o fígado é o local de produção da proteína amiloidogénica, a realização de THI contribuiu para a redução da produção e depósito da proteína anómala.⁽¹⁷⁾

O rim é, geralmente, um dos locais de deposição amilóide com prejuízo progressivo da sua função. No contexto de DRET, o TRI associa-se a baixa sobrevida do enxerto devido à recorrência do depósito, enquanto o TRHS é uma alternativa terapêutica associada a bons resultados a longo prazo, permitindo em simultâneo a correção do erro, e a proteção da recorrência no enxerto.⁽¹⁷⁾

O TRHS está descrito em alguns casos de nefropatia amiloidótica por mutação da transtirretina (TTR), cadeia A-alfa do fibrinogénio e apolipoproteína A1. Não foram ainda descritos casos de TRHS na amiloidose por transtirretina não mutada.⁽¹⁷⁾

A amiloidose hereditária mais comum é a associada a mutações por TTR, nomeadamente a substituição da metionina por valina na posição 30 do gene (V30M), o que confere a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF).⁽²³⁾ Esta doença progride com envolvimento sistémico: polineuropatia sensoriomotora periférica, disfunção autonómica, arritmias cardíacas, dismotilidade gastrointestinal, disfunção eréctil e distúrbio dos esfíncteres. Os depósitos renais são comuns, mas nem todos os doentes desenvolvem nefropatia.⁽²⁴⁾

Em Portugal, cerca de 1/3 dos casos apresentam compromisso renal com graus variáveis de proteinúria e falência renal, havendo progressão para DRET em 10% dos casos.⁽²³⁾ A diálise prolonga a vida, no entanto, a progressão da doença sistémica mantém-se, conferindo uma sobrevivência de cerca de 2 anos após início da terapêutica.⁽²³⁾ O recurso a TRI tem também sido associado a resultados adversos: maior número de complicações pós-transplante, recorrência dos depósitos de amilóide e perda do enxerto.⁽²⁵⁾

A TTR plasmática é produzida pelo fígado, pelo que, com o THI a variante amiloidogénica da TTR desaparece e a deposição de amilóide não progride.⁽²⁶⁾

Porém, circunstâncias em que a PAF evolua com progressão para DRET, a realização de TRHS poderá ser vantajosa. Por impedir a progressão das manifestações sistémicas e a recorrência da amiloidose no enxerto renal, alguns autores têm encorajado a sua aplicação.⁽²³⁾

Potenciais benefícios e suas controvérsias

Vários estudos demonstram resultados contraditórios face à aplicabilidade do TRHS, em reflexo da experiência individual de cada centro de transplantação, pois a falta de critérios para a seleção dos candidatos permite flexibilidade na tomada de decisão. ^(16, 28)

Devido às altas taxas de mortalidade e complicações infecciosas sérias, o TRHS muitas vezes era desencorajado no tratamento de doenças terminais de ambos os órgãos, mesmo naqueles em que poderia representar a única solução terapêutica. ⁽²⁷⁾ Estudos referem que doentes sujeitos a TRHS tendem a apresentar elevadas taxas de infecção, hemorragias intra-operatórias e internamentos prolongados, responsáveis pela baixa sobrevida dos doentes no primeiro ano pós-transplante. A infecção, um regime de imunossupressão agressivo, a presença de doença renal grave, maior manipulação cirúrgica e maior número de comorbidades associadas, parecem influenciar estes resultados. ⁽²⁸⁾

No entanto, vários defensores têm vindo a demonstrar o seu potencial benefício. Além de permitir a resolução no mesmo ato cirúrgico da afetação concomitante de dois órgãos e do seu efeito *life-saving*, está descrito um efeito imunoprotetor do enxerto hepático sobre o rim e uma redução no consumo de recursos de saúde. ⁽²⁾

Alguns autores sugerem o transplante sequencial como alternativa ao TRHS, porém, verificou-se que o transplante simultâneo de órgãos do mesmo doador, apresenta melhores taxas de sobrevivência do enxerto renal ao fim de 1 e 3 anos (85% e 77% no TRHS comparativamente a 78% e 67% no transplante renal após hepático (TRATH)). ^(29, 30) Resultados ainda mais animadores são apontados por GONWA T. et al. ⁽⁷³⁾, demonstrando estatisticamente maior sobrevida dos doentes com DHET e DRET concomitante se submetidos a TRHS do que a THI (83,6% vs. 75,1% e 74,8% vs. 68,3%, ao fim de 1 e 3 anos respetivamente).

Atualmente, o TRHS é usado por diversos motivos: piores resultados do THI naqueles com disfunção renal associada; piores taxas de sobrevivência nos doentes submetidos a TRATH e transplante hepático após renal (THATR); menor taxa de mortalidade e baixo risco de perda dos enxertos após TRHS comparativamente a THI, TRATH e THATR. ⁽¹⁶⁾

Apesar do impacto real do TRHS permanecer controverso, parecem existir benefícios na sua aplicabilidade em doentes criteriosamente selecionados, para os quais esta intervenção poderá garantir a sobrevivência e uma melhor qualidade de vida. ⁽⁹⁾

Tolerância imunológica induzida pelo enxerto hepático

A tolerância imunológica induzida pelo enxerto hepático foi descrita pela primeira vez em 1970 em modelos animais. Ficou constatado que, na presença de um enxerto hepático, a indução de uma tolerância doador específico, permite a aceitação de órgãos provenientes do mesmo doador, mesmo na ausência de imunossupressão. Este fenómeno ficou conhecido como tolerogenicidade e tem sido particularmente estudado no âmbito do TRHS. ⁽³¹⁾

De facto, estudos sobre TRHS têm demonstrado menores taxas de rejeição aguda e crónica e maior sobrevida do enxerto renal, mesmo na presença de uma prova cruzada positiva quando comparada com o TRI. ^(31, 32, 33, 34, 35)

Estes resultados sugerem uma modulação imunológica induzida pelo fígado contra a rejeição celular e mediada por anticorpos. Como exemplo, um fígado transplantado é capaz de transformar uma prova cruzada positiva em negativa num curto espaço de tempo (\approx 2 horas), ⁽³⁶⁾ além dos bons resultados na realização de TRHS em doentes com provas cruzadas positivas e anticorpos HLA multiespecíficos pré-transplante. ^(37, 38)

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar este efeito, mas duas hipóteses reúnem maior consenso. Um dos mecanismos possivelmente envolve a adsorção e remoção de anticorpos alorreativos pré-formados pelos linfócitos T citotóxicos ou a sua neutralização por antigénios HLA classe I solúveis produzidos pelo enxerto hepático. Daí que o enxerto hepático deva ser colocado temporalmente antes do rim para permitir o sequestro desses anticorpos pré-formados. ⁽³⁰⁾

A outra hipótese baseia-se no fenómeno de tráfego celular e microquimerismo. O enxerto hepático contém um grande número de células hematopoiéticas que podem migrar para locais imunologicamente privilegiados do recetor, permitindo que as suas células se reeduquem nas do doador e gerem uma hiporresponsividade doador-específica. ⁽³⁰⁾

Usando modelos animais, tem-se equacionado que este efeito possa possibilitar uma menor carga de imunossupressão pós-cirúrgica ⁽²⁰⁾ e, conseqüentemente a redução das comorbidades inerentes à sua utilização. ⁽³⁹⁾

Contrariamente ao descrito, alguns autores têm referido que nem sempre o fígado protege o rim da rejeição aguda, ⁽⁴⁰⁾ apresentando resultados discordantes com maiores taxas de rejeição precoce no TRHS que no TRI, embora remetendo tal facto para a gravidade do quadro clínico dos doentes. ⁽³⁰⁾

Em suma, apesar de alguns resultados díspares, a tolerância imunológica induzida pelo enxerto hepático é um dos fenómenos de relevância na descrição do potencial benefício do TRHS.

Implicações éticas e sociais

Um dos maiores problemas associado ao transplante de órgãos em geral relaciona-se com o desequilíbrio entre a quantidade de doentes a necessitar de transplante e a disponibilidade de órgãos para doação. ⁽⁴⁾

A esta problemática, o TRHS acrescenta outras particularidades. O facto de não ter uma aplicabilidade uniformizada e de envolver a disponibilização de dois órgãos, levanta questões sociais, políticas, económicas e culturais. O aumento do número de TRHS poderá estar a condicionar uma diminuição no número de rins disponíveis e, conseqüentemente, maior tempo de espera por TRI. ⁽⁴¹⁾

Esta intervenção poderá ainda levar a que alguns doentes possam receber um fígado precocemente, em detrimento daqueles com disfunção hepática mais grave que seriam submetidos apenas a THI. Na mesma situação, é também possível que um doente com insuficiência renal de menor gravidade tenha prioridade ao transplante de rim. ⁽⁴²⁾ Isto leva vários autores a equacionar o TRHS “*um desperdício de recursos*”, ^(8, 12, 43) o que se torna mais problemático nos casos passíveis de recuperação da função renal pós-THI. ⁽⁴⁴⁾

A maioria dos TRHS utiliza órgãos de doador de cadáver, mas têm surgido estudos sobre a utilização de doadores vivos. É impossível esquecer que a segurança do doador é a principal prioridade na transplantação e, se a recolha de um órgão pode afetar a saúde, a de múltiplos órgãos aumenta exponencialmente esse risco. É referido,

inclusive, que a recolha de dois órgãos de um único doador vivo é demasiado arriscada pelas implicações físicas e psicológicas que acarreta. ⁽⁴⁵⁾

Avaliação dos potenciais candidatos

A decisão na realização do TRHS é dificultada pela falta de uma metodologia uniformizada para avaliação e seleção dos candidatos. ⁽⁵⁾ Segue-se uma discussão e proposta de um método de avaliação destes doentes.

Avaliação da função renal no contexto de doença hepática

Na avaliação dos candidatos é importante esclarecer a reserva funcional do rim, a etiologia, cronicidade e o potencial de reversibilidade da disfunção renal. ⁽⁷⁾

Para avaliar a reserva funcional do rim, deverá ser determinada a taxa de filtração glomerular (TFG). Esta poderá estimar-se através da infusão de marcadores exógenos (não radionuclídeos: inulina, iohexol, iotalamato, ou radionuclídeos: 125I-iotalamato, 51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA) ou da *clearance* de marcadores endógenos como a creatinina e equações nela baseada (The Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ou Nankivell equations). ⁽⁹⁾

O uso de marcadores exógenos para estimar a TFG é dificultado pelo custo, demora na obtenção dos resultados e exposição a doses de radiação quando usados radionuclídeos. Por ser filtrada livremente pelo glomérulo sem ser secretada, reabsorvida ou metabolizada pelo rim, a inulina é o marcador *gold standard* para estimar a TFG. ⁽⁹⁾ Porém, nos doentes com cirrose a aplicabilidade destas técnicas é limitada por flutuações na distribuição dos volumes e na função renal. ⁽⁷⁾

A determinação baseada em marcadores endógenos é amplamente usada. A creatinina é um composto endógeno cuja produção é influenciada pela idade, sexo, etnia, raça, massa muscular total, hidratação, ingestão na dieta, secreção tubular e eliminação extrarrenal. ^(7,9)

Vários autores têm argumentado a sua inadequação para avaliação da TFG na doença hepática: na cirrose a produção de creatinina está reduzida; o edema e ascite resultam na distribuição e redução dos seus níveis séricos; o uso de certas terapêuticas altera a sua secreção tubular; a bilirrubina é um cromogéneo que interfere na

determinação da creatinina sérica (CrS) com espectrofotometria. Como resultado, a CrS e equações nela baseada (fig.4) sobrestimam a TFG nos doentes com cirrose. ^(4, 46)

Apesar das várias críticas, este método continua a ser usado pelo baixo custo dificultando a sua substituição por técnicas de maior acurácia. ⁽⁹⁾

Equation	
Cockcroft-Gault formula	$Cr = [(140 - \text{age}) \times \text{weight}] / 72 \times \text{Scr} \times 0.85$ if the subject is female, in milliliters per min
MDRD study equation	$GFR = 175 \times (\text{standardized Scr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times 0.742$ if the subject is female $\times 1.212$ if the subject is black, in milliliters per minute per 1.73 m ²
CKD-EPI equation	$GFR = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{Age} \times 1.018$ if female $\times 1.159$ if black

*where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and - 0.411 For males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1

Fig. 4. Equações para estimar a taxa de filtração glomerular ⁽⁹⁾

A equação MDRD apresenta maior acurácia que o I¹²⁵ e Cockcroft-Gault e Nankivell ^(47, 48), mas um estudo demonstrou que apenas 2/3 das estimativas foram próximas do valor real nos doentes com cirrose. ⁽⁴⁷⁾

A determinação direta da CICr na urina de 24h poderia ser outra hipótese, mas o aumento da secreção tubular de creatinina com níveis reduzidos de TFG, sobrestima esse valor. ^(9, 48)

Recentemente uma nova equação designada CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) foi desenvolvida, revelando maior acurácia comparativamente à equação MDRD para todos os níveis de função renal. Contudo, ainda não foi demonstrada a sua adequabilidade nos doentes com DHET. ^(7, 9)

Face às dificuldades das técnicas descritas, vários estudos têm sido realizados na tentativa de encontrar biomarcadores de lesão renal. ⁽⁹⁾

A cistacina C, um pequeno péptido produzido constantemente por células nucleadas, é livremente filtrado pelo glomérulo, reabsorvido e catabolizado pelas células tubulares epiteliais. Tem sido apontado como o marcador ideal para a avaliação da função renal na presença de cirrose, por ser independente da massa muscular, dieta ou inflamação. O seu custo elevado e a indisponibilidade nalguns locais têm, porém, limitado o uso na prática clínica. ⁽⁴⁹⁾

Assim, dada a inexistência de um método suficientemente prático para determinar a função renal no contexto de doença hepática, será necessária uma

combinação de estudos dirigidos ao rim (Fig. 5), tendo sido proposto recentemente um possível algoritmo (Fig. 6).^(4, 7)

É razoavelmente aceite iniciar o estudo pela avaliação da função renal residual através da medição da CrS, que, embora com limitações, se tem demonstrado adequado como método de monitorização. Porém, na suspeita de que os valores sejam representativos de uma TFG cronicamente baixa, aconselha-se a sua estimativa através da medição única com Cistatina C ou com marcadores exógenos. Na indisponibilidade destes recursos, continuam-se a utilizar equações baseadas na CrS, geralmente a equação MDRD-6.⁽⁷⁾

Serão necessários estudos adicionais, inclusive: análises à urina (AU) com determinação quantitativa das proteínas urinárias. Marcadores urinários como o doseamento e excreção fracional de sódio, osmolaridade da urina são geralmente necessários para auxiliar na identificação da causa de LRA. Contudo, no contexto de doença hepática, alerta-se para o facto de que a retenção de água e sódio, atividade do sistema vasoconstritor e uso de diuréticos, podem dificultar a interpretação destes resultados. A presença de hematuria e proteinúria deve ser rastreada por indicar lesão parenquimatosa, embora a sua ausência não exclua estas lesões.⁽⁹⁾

Dado a elevada prevalência de distúrbios hidro-eletrolíticos, é crucial a avaliação diária dos eletrólitos e imperiosa a exclusão de hipovolémia como causa da disfunção renal.⁽⁷⁾

Análises serológicas para diagnóstico de doenças particulares, deverão ser requisitadas na forte suspeita indicada pela história, exame físico, causa da doença hepática e testes laboratoriais prévios.⁽⁷⁾

Uma avaliação imagiológica, geralmente através da ecografia renal (Eco), é importante na exclusão de patologia obstrutiva, quística ou outros processos crónicos a nível renal. Exames de maior resolução e acurácia poderão ser efetuados dependendo da clínica e dos riscos associados ao uso de contraste.⁽⁵⁰⁾

Na suspeita de lesão do parênquima, propõe-se a realização de biópsia para auxiliar na determinação da etiologia e cronicidade da doença.⁽⁷⁾

A biópsia renal desempenha um papel importante na definição do dano estrutural permanente, tendo-se apontado a sua utilidade na seleção dos doentes para TRHS. Preocupações com o risco hemorrágico, dada a presença de coagulopatias, disfunção plaquetária, hipertensão portal e ascite, características da doença hepática, limitam o seu

uso. Recentemente, tem-se demonstrado a adequabilidade da biópsia renal transjugular como alternativa à técnica percutânea na presença de cirrose, em doentes de elevado risco hemorrágico, embora reconhecidas limitações quanto à menor possibilidade na obtenção de um exemplar adequado do córtex renal. ^(7,8, 9, 12)

Uma biópsia renal intra-operatória poderá ser realizada nas situações em que os procedimentos de avaliação pré-transplante não tenham sido esclarecedores. Porém, pelas suas limitações, aguardam-se estudos para compreender melhor a sua utilidade. ⁽⁸⁾

Para a realização da biópsia renal alguns autores definem como critérios: valores de sódio urinário > 20 mmol/l, excreção da fração de sódio > a 2%, osmolaridade urinária < 350 mOsm/kg, e/ou proteinúria ou sedimento urinário com cilindros eritrocitários ou de gordura. ⁽⁵¹⁾

Assim, a biópsia está recomendada naqueles com disfunção primária do rim de etiologia desconhecida ou se a reversibilidade da doença for incerta, desde que os resultados possam alterar a estratégia terapêutica e a necessidade de TRHS. ⁽⁹⁾

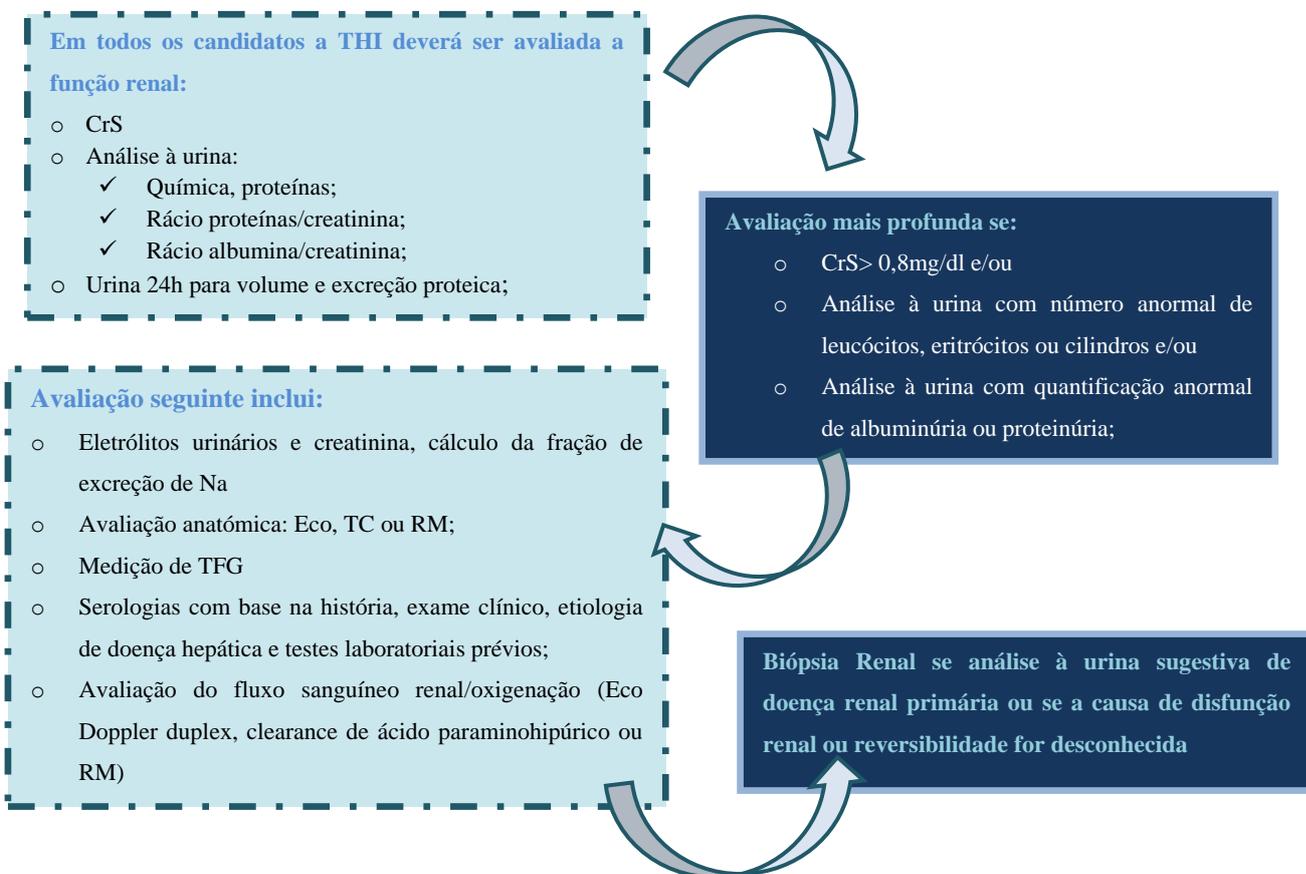


Fig. 5. Avaliação dos candidatos a TRHS, adaptado de Eason et al. ⁽⁵⁹⁾

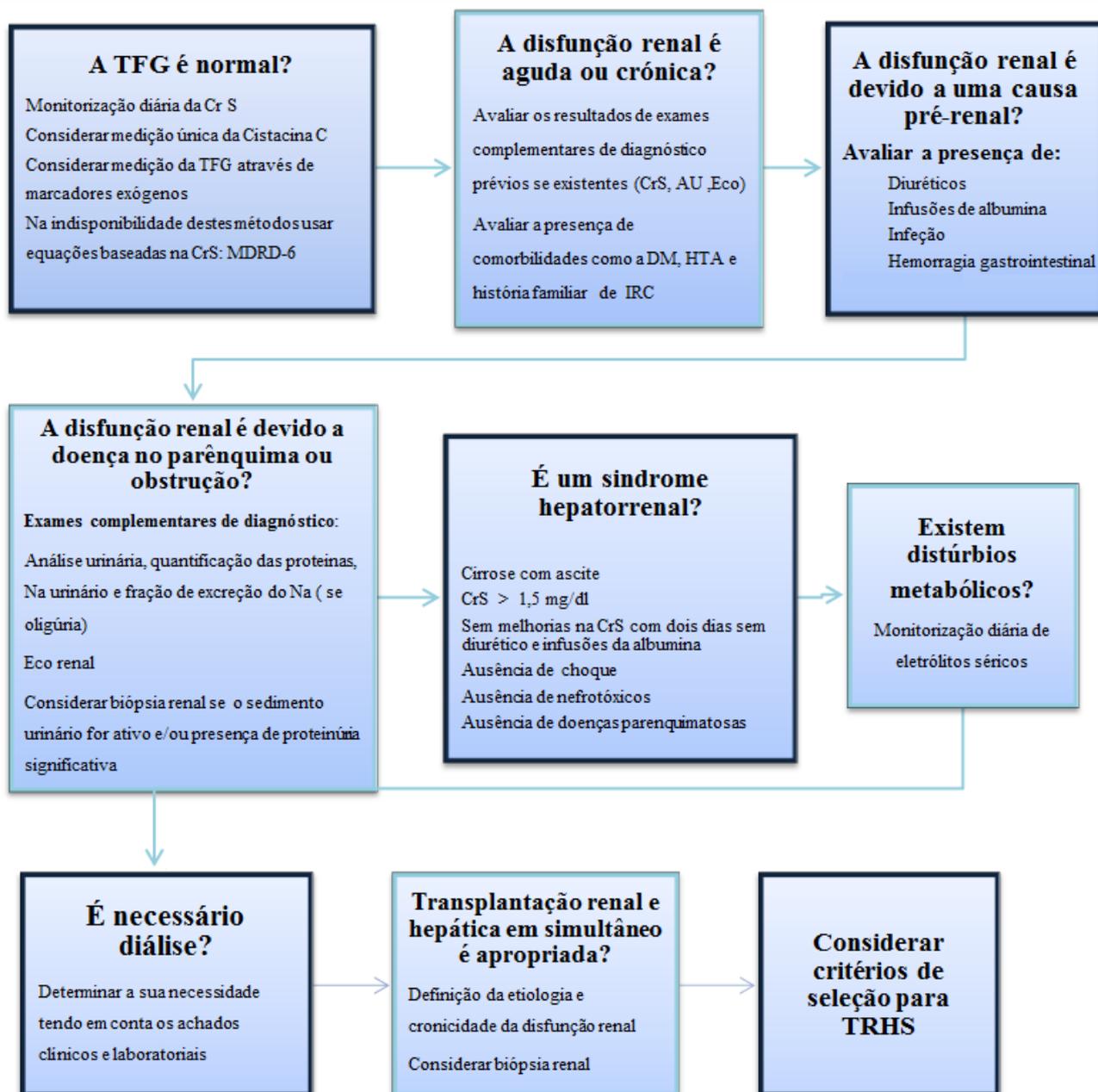


Fig. 6 – Avaliação da função renal em DHET, adaptado de Weber et al. (7)

Preditores da reversibilidade ou progressão invariável da disfunção renal

Uma das maiores dificuldades no estabelecimento de algoritmos para a seleção dos candidatos a TRHS, é a incapacidade de prever a reversibilidade ou a progressão invariável da disfunção renal no contexto de DHET. (8, 12)

Marcadores com elevado valor preditivo continuam por definir. Contudo, alguns fatores pré-transplante como a duração e grau da disfunção renal e a necessidade de diálise têm sido usados no processo de seleção dos candidatos, correlacionando-se com um pior desfecho pós-THI. (44)

A biópsia renal desempenha também um papel relevante na seleção dos candidatos com disfunção renal cuja recuperação pós-transplante é difícil de prever. Os seus resultados deverão ser interpretados com base na extensão das lesões intersticiais, glomerulares, grau de fibrose, hialinose vascular e presença de glomérulos atubulares. ⁽⁸⁾ Outros fatores a ter em atenção incluem: a história de doença nativa do rim; a reserva funcional e grau de proteinúria; a possibilidade de progressão acelerada da doença renal primária pelo ambiente isquémico e fibrótico da doença hepática; probabilidade da exposição aos inibidores da calcineurina aumentar o risco de progressão da fibrose e o efeito anti-inflamatório dos inibidores da calcineurina na função renal. ⁽⁸⁾

Ao realizar biópsias renais nos candidatos a THI com disfunção renal, alguns autores propuseram *guidelines* histológicas para orientação no processo de decisão para TRHS. Assim, doentes com achados sugestivos de doença renal intrínseca avançada: presença de $\geq 30\%$ de fibrose intersticial, $\geq 30 - 40\%$ de glomerulosclerose, ou aterosclerose moderada a severa, têm indicação para TRHS. ^(8, 9) Doentes que não satisfizerem estes critérios, considerados preditivos da progressão da doença renal, poderão ter resultados favoráveis quando submetidos a THI. ⁽⁹⁾ Fatores adicionais que poderão auxiliar na previsão da reversibilidade são as características do doador, a idade do doente e a presença de comorbilidades como a DM, HTA e doença arterial coronária (DAC). ⁽⁸⁾

Novos marcadores e métodos para estimar a lesão renal têm sido identificados. ⁽⁴²⁾ A avaliação do volume do córtex renal, da distribuição do fluxo sanguíneo com Eco doppler duplex e do oxigénio através de RM ou *clearance* de ácido paraminohipúrico têm sido promissores. Além disso, marcadores específicos de apoptose, células inflamatórias, moléculas de adesão, fatores transformadores do crescimento beta, microglobulinas, osteopontina, fator trefoil 3, componentes ativados do complemento, a determinação da habilidade citoprotetora (conteúdo de hemoxigenase), a interleucina 18 e NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) estão em fase de estudo. ^(52, 53, 54)

Espera-se que estas descobertas contribuam para melhor identificação dos doentes que beneficiem do TRHS. ⁽⁵⁵⁾

Definição da disfunção renal

Um dos maiores entraves encontrados à definição de critérios para a seleção dos candidatos ao TRHS, é a falta de definições amplamente aceites. Isto é evidente na difícil diferenciação de LRA, IRC e IRC com LRA sobreposta no contexto de doença hepática, o que dificulta a comparação da literatura neste âmbito. ⁽⁹⁾

Numa tentativa de uniformização, em 2004, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) *Workgroup* desenvolveu uma definição e classificação de LRA, baseada nos critérios RIFLE (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, **E**nd-stage renal disease), que estratifica a LRA em graus de severidade. ⁽⁵⁶⁾

Subsequentemente, em 2007, reconhecendo-se que aumentos menores na CrS se associavam a resultados adversos, o grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) modificou os critérios (Tabela 1) ^(5, 7, 56)

Critérios de RIFLE/AKIN Modificados para a definição e classificação de LRA		
Estadio de LRA	Critérios de Creatinina sérica	Critérios de eliminação urinária
1 (Risco)	Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 48 h ou aumento 1,5 a 2 vezes o seu nível basal	$< 0,5$ ml/kg/h por > 6 h
2 (Lesão)	Aumento da CrS > 2 a 3 vezes o seu nível basal	$< 0,5$ ml/kg/h por > 12 h
3 (Falência)	Aumento da CrS > 3 vezes o nível basal ou CrS $\geq 4,0$ mg/dl com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dl ou sob terapêutica de substituição renal	$< 0,3$ ml/kg/h em 24h ou anúria por > 12 h

Tabela 1: Adaptado a partir de Mehta et al (2007) ⁽⁷²⁾

Recentemente, um grupo de representantes da *International Ascites Club* (IAC) e ADQI propôs uma redefinição de LRA e IRC em doentes com cirrose, independentemente da causa. Este grupo cria um terceiro critério diagnóstico para doentes com deterioração aguda da função renal no contexto de IRC. Este novo consenso tem vindo a ganhar importância (Tabela 2). ⁽⁵⁷⁾

O objetivo destas definições é facilitar os estudos no âmbito da transplantação, a definição de critérios de seleção de doentes para transplante e melhorar os resultados obtidos com estas práticas. ⁽⁹⁾

Revisão do Sistema de Classificação de disfunção renal em doentes com cirrose pela ADQI e International Ascite Club	
DIAGNÓSTICO	DEFINIÇÃO
LRA	Aumento no CrS $\geq 50\%$ do valor basal ou aumento $\geq 0.3\text{mg/dl}$ em $< 48\text{h}$. SHR tipo 1 é uma forma específica de LRA.
IRC	TFG $< 60\text{ml/min por } >$ de 3 meses (calculado com a fórmula MDRD6). SHR tipo 2 é uma forma específica de IRC.
IRC com LRA sobreposta	Aumento do CrS $\geq 50\%$ do valor basal ou aumento $\geq 0.3\text{mg/dl}$ em $< 48\text{h}$ num doente com cirrose cujo valor de TFG é $< 60\text{ml/min por } >$ de 3 meses (calculado com a fórmula MDRD6).

Tabela 2 : Adaptado de Wong F. et al. (72)

Avaliação da função hepática no contexto de doença renal

É recomendável que, na suspeita de doença hepática, candidatos a TRI sejam investigados de maneira a avaliar a necessidade de transplante duplo, esclarecendo o nível residual de função hepática, a etiologia da doença e a sua severidade. (58, 59)

Constata-se, igualmente, dificuldade na avaliação da função hepática na presença de DRET, uma vez que os níveis de transaminases e bilirrubina estão classicamente baixos e a ascite poderá ser reduzida devido à TSR, o que subestima a severidade da doença hepática. (58)

Assim, a abordagem deverá contemplar a história clínica, exame físico, laboratorial e imagiológico, para avaliação de estigmas da lesão hepática como a presença de esplenomegalia, encefalopatia, varizes hemorrágicas, peritonite bacteriana espontânea e ascite. (51, 58)

Na seleção dos candidatos para TRHS, devem avaliar-se achados sugestivos de hipertensão portal (HTP): presença de esplenomegalia, trombocitopenia e varizes portosistémicas. Na ausência de sintomatologia, deverá prosseguir-se com biópsia hepática e determinação do gradiente de pressão venosa hepático (GPVH).(Fig. (51)

Doentes com DRET associada a cirrose hepática sintomática e/ou HTP importante (definida por um GPVH $> 10\text{mmHg}$) deverão ser submetidos a TRHS. (59)

O diagrama abaixo faz um resumo da conduta mais adequada para avaliação e seleção destes doentes a TRHS.

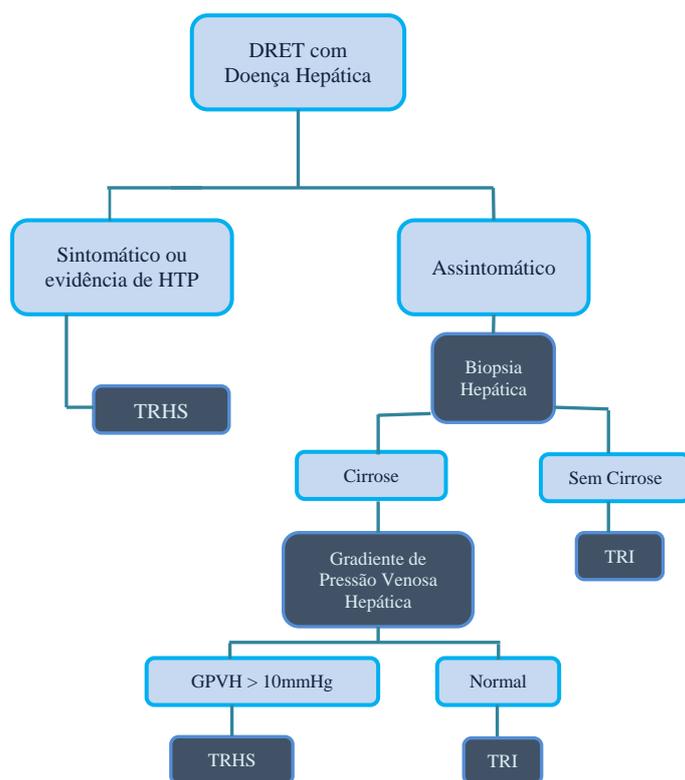


Fig. 7 – Avaliação e seleção de doentes a TRHS com DRET e doença hepática, adaptado de Eason et al (59)

Critérios de seleção dos candidatos

Na atualidade ainda não existem critérios universais para a seleção dos candidatos a beneficiar de TRHS, o que permite uma grande flexibilidade entre os centros de transplantação. ⁽⁵⁾

Exige-se uma seleção ponderada por uma equipa multidisciplinar, que avalie a complexa interação de inúmeros fatores: estabilidade hemodinâmica, comorbilidades, probabilidade de sobrevivência dos doentes e o potencial de reversibilidade da função dos órgãos. ⁽⁵⁾

Mas, quem realmente beneficiará da realização de TRHS? Nos últimos anos, a falta de resposta a esta questão, condicionou a realização de estudos com o objetivo de definir critérios que, simultaneamente, servissem os doentes e preservassem a disponibilidade dos órgãos. ⁽⁵⁾ O seu estabelecimento dependerá da habilidade para prever se a função renal irá recuperar, estabilizar ou progredir e que extensão de lesão renal influenciará negativamente os resultados obtidos com o THI. ^(5, 51, 58) Para auxiliar neste processo, deve-se procurar responder a um conjunto de questões cruciais: determinação da etiologia, duração, severidade e cronicidade da disfunção dos órgãos,

bem como a previsão dos eventos intra e pós-operatórios que possam ter impacto na recuperação funcional. ⁽⁵⁾

Como resposta ao aumento do número de TRHS na era pós-MELD, nos EUA, dois consensos multidisciplinares foram propostos para a avaliação e seleção dos candidatos (Tabela 3- Davis et al. 2007 e Eason et al. 2008). Estes acabaram alvo de críticas pela baixa sensibilidade e especificidade em predizer os candidatos adequados ao TRHS. ^(59, 60)

Em 2009, representantes da OPTN desenvolveram uma proposta com critérios mínimos para a seleção, entre candidatos a THI, daqueles com risco de não recuperação da função renal. ⁽⁶¹⁾ (Tabela 3- OPTN 3.5.10)

Recentemente, a constatação da falta de equidade nos centros de transplantação americanos na alocação dos doentes para TRHS, evidenciou as lacunas nas *guidelines* pré-existentes, que as impedem de ser modelos adequados à prática clínica, ⁽⁵⁾ nomeadamente: a definição e duração de LRA, os métodos de determinação da TFG, duração de diálise e a não utilização da etiologia da disfunção renal nos critérios. ⁽⁵⁾ Foram igualmente alvo de críticas pela insuficiente sensibilidade e especificidade em predizer os resultados do transplante. ⁽⁶²⁾

Assim, em 2011, elementos representativos da OPTN e participantes dos consensos prévios, reuniram-se para rever e redefinir os critérios de seleção a aplicar nos doentes a aguardar THI (Tabela 3- Nadim et al. 2012). Embora tenham contemplado as recentes definições de LRA (critérios RIFLE/AKIN modificados) e IRC (segundo a *National Kidney Foundation*) ⁽⁶³⁾ e aumentado o “*cut-off*” da TFG estimada pela equação MDRD-6, ainda admitem alguma flexibilidade na decisão clínica. ^(5, 64)

O mesmo grupo refere que nos candidatos a THI com LRA, fatores de risco no momento do transplante como HTA, DM, idade avançada e a etiologia de LRA deverão ser avaliados por se associarem a risco aumentado de mortalidade, progressão para IRC e não recuperação da função renal pós-THI. ⁽⁵⁾

Recentemente, a classificação dos candidatos a THI segundo a disfunção renal em LRA, IRC e IRC com LRA sobreposta, juntamente com a determinação de fatores de risco de irreversibilidade/progressão da lesão renal, é referida como uma melhor estratégia para a identificação dos doentes a beneficiar de TRHS. Esta estratificação assume maior relevância nas situações de elevado risco hemorrágico, em que a biópsia

renal não possa ser preconizada. Assim, são propostas algumas reformulações às *guidelines* prévias: ⁽⁶⁴⁾

Candidatos a THI com LRA

Estudos sobre potenciais preditores da irreversibilidade da lesão renal ou da progressão para IRC pós-THI são variáveis e conflituosos neste contexto. Não obstante, na opinião destes autores, o TRHS deverá ser indicado para níveis de TFG ligeiramente mais altos (TFG: 36-40 ml/min determinada pela equação MDRD-6) face ao sugerido nas *guidelines* anteriores e considerar a presença de fatores de risco potenciais pré-transplante (Tabela 4). ⁽⁶⁴⁾

Candidatos a THI com IRC

A decisão para TRHS em indivíduos com IRC e TFG estimada entre 41-44 ml/min (equação MDRD-6) poderá ser um desafio. Na opinião dos autores, neste intervalo, deverá realizar-se a seleção com base na estratificação do risco de progressão da disfunção renal pós-THI (Tabela 4). ⁽⁶⁴⁾

Candidatos a THI com IRC e LRA sobreposta

Doentes com IRC em estadio 3 e LRA sobreposta, que não satisfaçam os critérios para seleção (ex. doentes com IRC em estadio 3 com TFG estimada 36-40ml/min (MDRD-6), e duração de LRA superior a 4 semanas) deverão ser avaliados quanto à presença de fatores de risco de progressão para IRC avançada pós-THI. (Tabela 4) ⁽⁶⁴⁾

Na atualidade, apesar das recentes reformulações, ainda existem dificuldades na distinção com acurácia entre os candidatos que beneficiam ou não de TRHS, nomeadamente por falta de preditores robustos da irreversibilidade ou progressão da disfunção renal e a utilização de métodos imprecisos de avaliação funcional dos órgãos. ^(5, 64) Na tabela 4 é demonstrada uma adaptação dos critérios propostos pelos consensos e estudos mais recentes.

Em suma, até que estudos prospetivos, multicêntricos e observacionais, comparem os resultados dos candidatos com LRA e/ou IRC submetidos a THI e a TRHS, continuam por definir *guidelines* para a prática clínica baseadas na evidência. ⁽⁵⁾

DIRETRIZES PUBLICADAS E POLÍTICA PROPOSTA PELA OPTN SOBRE A TRANSPLANTAÇÃO RENAL E HEPÁTICA EM SIMULTÂNEO	
AUTOR	RECOMENDAÇÕES
Davis et al. (2007)	<p>a. Doentes com IRC com uma clearance de creatinina medida (ou preferencialmente clearance de iotalamato) ≤ 30 mL/min</p> <p>b. Doentes com LRA e/ou SHR em diálise por ≥ 6 semanas</p> <p>c. Doentes com LRA prolongada e biópsia renal demonstrativa de dano renal fixo</p> <p>d. TRHS não é recomendado em doentes com LRA que não necessitem de diálise</p>
Eason et al. (2008)	<p>a. Na DRET com cirrose hepática sintomática ou evidência de HTP ou GPVH > 10 mm Hg</p> <p>b. Doentes com DHET e IRC com TFG ≤ 30 mL/min</p> <p>c. Doentes com LRA/SHR com CrS ≥ 2 mg/dL e diálise ≥ 8 semanas</p> <p>d. Doentes com DHET e evidência de IRC com biópsia renal com $> 30\%$ glomerulosclerose ou 30% fibrose</p> <p>Outros critérios recomendados: presença de DM, HTA, idade > 65 anos, doença renal preexistente associada a proteinúria, tamanho renal e duração de CrS elevada.</p>
OPTN Kidney Transplantation Committee and the Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee (OPTN 3.5.10)	<p>a. IRC com necessidade de diálise</p> <p>b. IRC (TFG ≤ 30 mL/min por MDRD-6 ou medição de iotalamato e proteinúria > 3 g/dia)</p> <p>c. LRA com necessidade de diálise por 6 semanas ou mais (pelo menos 2 vezes por semana de diálise, durante 6 semanas consecutivas)</p> <p>d. LRA (TFG ≤ 25 mL/min por 6 semanas ou mais por MDRD-6 ou medição de iotalamato) sem necessidade de diálise</p> <p>e. LRA: também se podem qualificar para TRHS doentes com uma combinação de tempo nas categorias (c) e (d) acima, com um total de 6 semanas (por exemplo, doentes com uma TFG < 25 mL/min, durante 3 semanas, seguido de diálise durante 3 semanas).</p> <p>f. Doenças metabólicas</p>
Nadim et al. (2012) Simultaneous Liver- Kidney Transplantation Summit	<p>1. Candidatos a THI com LRA persistente ≥ 4 semanas com 1 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LRA em estágio 3 como definido pelos Critérios RIFLE modificados (ex: Aumento da CrS > 3 vezes o nível basal ou CrS ≥ 4.0 mg/dl com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dl ou sob terapêutica de substituição renal) • TFG estimada ≤ 35 ml/min (MDRD-6) ou TFG ≤ 25 ml/min (clearance de iotalamato) <p>2. Candidatos a THI com IRC, como definido pela National Kidney Foundation, por 3 meses com 1 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG estimada ≤ 40 ml/min (MDRD-6) ou TFG ≤ 30 ml/min (clearance de iotalamato) • Proteinúria ≥ 2 g a dia • Biópsia renal com $> 30\%$ glomerulosclerose global ou $> 30\%$ de fibrose intersticial • Doenças metabólicas

Adaptado de NADIM, M. et al, 2012.

Tabela 3 – Diretrizes publicadas e política proposta pela OPTN sobre TRHS ⁽⁵⁾

Crítérios de seleção dos candidatos a TRHS

1. Candidatos a THI com LRA persistente ≥ 4 semanas com 1 dos seguintes critérios:

- LRA em estadio 3 como definido pelos Critérios RIFLE modificados (ex: aumento do CrS > 3 vezes o nível basal ou CrS ≥ 4.0 mg/dl com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dl ou sob terapêutica de substituição renal)
- TFG estimada $\leq 36-40$ ml/min (MDRD-6) ou TFG ≤ 25 ml/min (clearance de iotalamato)

Estratificação do risco para irreversibilidade da lesão renal:

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ DM nomeadamente se retinopatia diabética proliferativa ✓ HTA mal controlada ✓ DAC ✓ Idade avançada | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Isquemia/toxicidade renal pré- transplante: <ul style="list-style-type: none"> • Instabilidade hemodinâmica • Infecções bacterianas • Uso de nefrotóxicos • NTA prolongada |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

2. Candidatos a THI com IRC, como definido pela National Kidney Foundation, por 3 meses com 1 dos seguintes critérios:

- TFG estimada ≤ 40 ml/min (MDRD-6) ou TFG ≤ 30 ml/min (clearance de iotalamato)
- Proteinúria ≥ 2 g/dia
- Biópsia renal com $> 30\%$ glomerulosclerose global ou $> 30\%$ de fibrose intersticial
- Doenças metabólicas

Estratificação do risco para irreversibilidade ou progressão invariável para doença renal terminal pós-THI, principalmente nos doentes com TFG =41- 44 ml/min (MDRD-6):

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ DM nomeadamente se evidência de retinopatia diabética proliferativa ✓ Microalbuminúria ou proteinúria ✓ HTA mal controlada ou com lesões de órgãos alvo: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular esquerda • Retinopatia hipertensiva ✓ Doença cardiovascular ✓ IRC com LRA sobreposta por exposição a nefrotoxinas | <ul style="list-style-type: none"> ✓ NTA por episódios repetidos de sepsis/choque séptico ou instabilidade hemodinâmica ✓ Microhematúria persistente após exclusão de causas urológicas ✓ Doença renal estrutural (nefropatia de refluxo, uropatia obstrutiva ou pielonefrite recorrente, abcessos, doença renal poliquística sintomática e/ ou com aumento considerável do rim com necessidade de nefrectomia) ✓ História familiar de IRC terminal ✓ Dislipidemia ✓ Idade avançada |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3. Candidatos a THI com LRA sobreposta a IRC

Se não satisfizerem os critérios no ponto 1 e 2 deverá realizar-se uma estratificação do risco, tendo em atenção:

- TFG basal estimada
- Severidade e duração da LRA
- Etiologia de IRC
- Presença de microalbuminúria ou proteinúria
- Outras comorbilidades

4. Candidatos a TRI com doença hepática

Na DRET com cirrose hepática sintomática ou evidência de HTP ou GPVH > 10 mm Hg

Registros Internacionais

A avaliação da aplicabilidade do TRHS é dificultada por vários fatores: a maioria dos estudos é de pequena dimensão e realizados por um único centro de transplantação; grande parte tem um desenho retrospectivo; falta de classificações precisas da severidade e causa da disfunção renal; variação nas definições usadas para caracterizar a disfunção renal; presença de um número considerável de dados com IRC de etiologia desconhecida; diferenças nos métodos de avaliação, critérios de seleção e protocolos de imunossupressão. ⁽⁵⁾

Registo Americano

Segundo a OPTN, enquanto o número de THI's aumentou 35% na última década nos EUA, o número de TRHS aumentou 279%. Com a definição e adoção dos critérios de seleção houve uma quebra nos números em 2008, mas continua a verificar-se uma tendência crescente nos últimos anos. ⁽⁶⁾

Segundo dados da Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) de 2009 (fig. 8), a taxa de sobrevivência dos doentes submetidos a THI ao fim de 1 ano aumentou entre 1999 e 2007, mas relativamente ao TRHS, não houve diferenças durante esse intervalo de tempo (84,1% em 1999 e 84,7% em 2007). As mudanças nos processos de seleção ocorridas a partir de 2007 terão de ser avaliadas em análises futuras. ⁽⁶⁵⁾

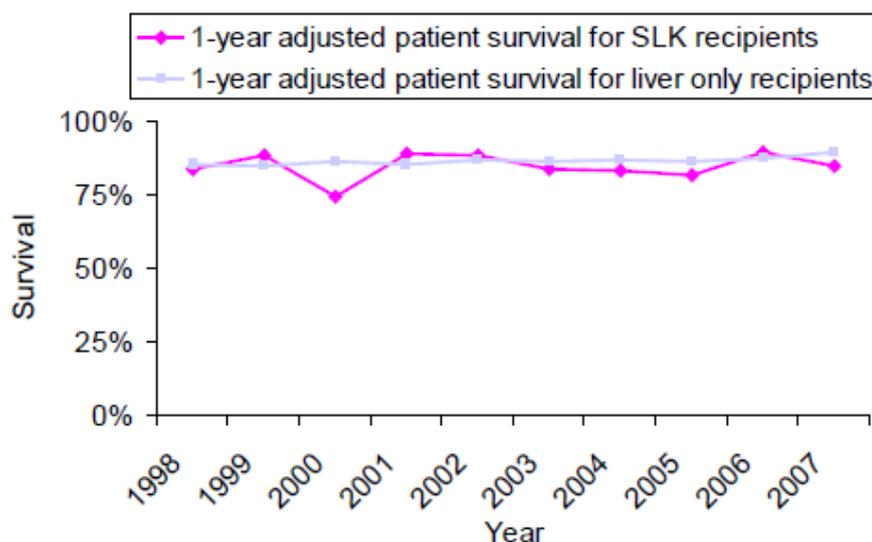


Fig. 8. Sobrevivência ao fim de 1 ano dos doentes submetidos a TRHS vs THI, adaptado de SRTR ⁽⁶⁾

Registo Europeu

Na Europa, a par do descrito nos EUA, a falta de consensos reflete-se na variabilidade de práticas e consequentemente nos resultados descritos. Relativamente à realização do TRHS, desconhece-se a existência de dados que reflitam os resultados europeus, pelo que a informação disponível é relativa a práticas singulares de alguns centros de transplantação.

Um estudo realizado em Espanha, no *Hospital Universitario La Fe*, em Valência, incluiu 16 doentes submetidos a TRHS entre 1988-2006, com indicações mais comuns para THI a cirrose alcoólica e por VHC e para TRI causas secundárias a glomerulonefrites. As taxas de sobrevivência obtidas ao fim de 1, 3, 5 e 7 anos foi similar comparativamente ao grupo submetido a THI. ⁽⁶⁶⁾

Em Londres, um estudo realizado no *King's College Hospital* propõe o TRHS na doença crónica de ambos os órgãos, alguns no contexto do SHR e em doenças metabólicas. Entre 1992-2007, foram realizados 39 TRHS, sendo as indicações mais comuns doenças metabólicas, cirrose e doença poliquística. Com um *follow-up* de 170 meses, a sobrevivência global dos doentes foi de 71,8% e a do enxerto hepático e renal ao fim de 1, 5 e 10 anos foi sempre entre os 70-77%. ⁽⁶⁷⁾

Na Holanda, um estudo da *University Medical Centre Groningen* entre 1994-2005, com 16 doentes submetidos a TRHS, a maioria no contexto de hiperoxaluria tipo I, doença poliquística de fígado-rim, falência renal e hepática não relacionada. Concluiu-se uma sobrevivência ao fim de 1 e 5 anos de 88%. ⁽⁶⁸⁾

Em Portugal, a realização de TRHS consta nos dados estatísticos de 2010 sobre a Transplantação, mas os resultados desta prática são desconhecidos (fig. 9) ⁽⁶⁹⁾

Unidades de Transplantação nº de transplantes em 2010

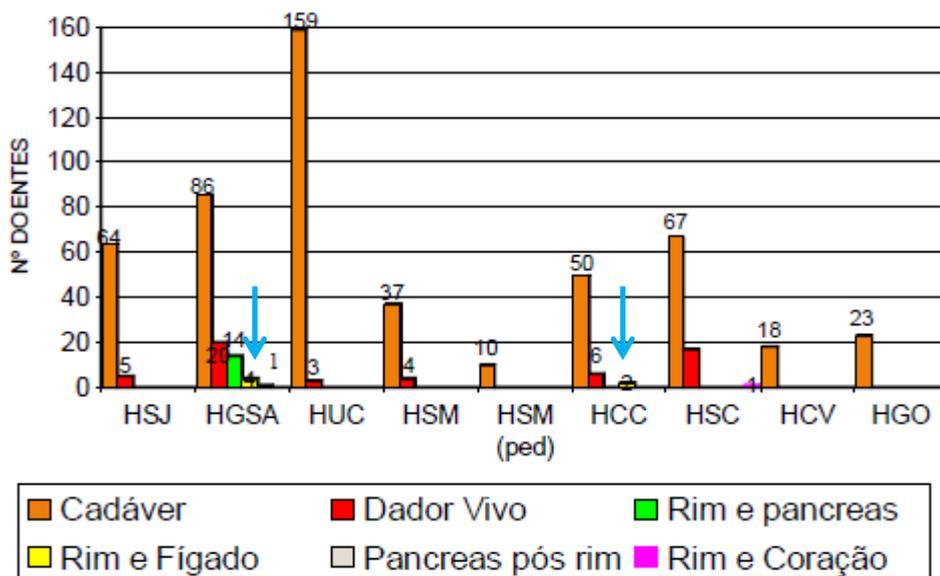


Fig.9 Número de transplantes realizados nas Unidades de Transplantação em Portugal, adaptado de Transplantação em Portugal-estatísticas até 2010. ⁽⁶⁹⁾

Registo de Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Segundo os dados de 2011, foram efetuados, no contexto de PAF, um total de 2008 transplantes. Cerca de 935 intervenções realizaram-se em Portugal. No total, 99 doentes foram sujeitos a transplante múltiplo de órgãos, dos quais 46 realizaram TRHS. ⁽⁷¹⁾

Segundo o registo, todos os doentes com PAF por mutações não TTR como amiloidose por depósito de cadeia A-alfa do fibrinogénio (Glu526Val) e amiloidose renal por apolipoproteína A1 (Gly26Arg) realizaram TRHS. Há ainda um caso descrito na presença de mutação TTR (Val94Ala). ⁽⁷¹⁾

A cada ano, cerca de 120 doentes com PAF são sujeitos a THI. Na presença de nefropatia, estes doentes têm o TRHS como terapêutica promissora. ⁽²⁶⁾

Em suma, apesar das dificuldades comparativas, grande parte destes estudos apontam o TRHS como uma intervenção “*life saving*” num grupo de doentes criteriosamente selecionado, com sobrevidas razoáveis tendo em conta a severidade do quadro clínico apresentado. ^(5, 66, 67, 68, 69)

Questões e linhas de investigação futuras

Com o aumento do número de TRHS realizados em todo o mundo, levantam-se diversas questões. De realçar as limitações na disponibilidade de órgãos para transplantação e a necessidade de reavaliação do *score* MELD. Vários autores indicam que outros marcadores da função hepática (níveis de sódio sérico, encefalopatia, varizes hemorrágicas, peritonite bacteriana espontânea, ascite resistente a diuréticos) deveriam ser incorporados na equação. Isto permitiria determinar com maior acurácia a severidade da doença hepática e auxiliar na priorização ao THI antes do desenvolvimento de falência renal permanente, evitando-se TRHS desnecessários. ⁽²⁰⁾

Além do mais, os estudos existentes são alvo de críticas que dificultam a criação de consensos generalizados. Torna-se imperioso a realização de investigações para a criação de guias práticos baseados em evidência e que respondam às várias questões levantadas: ⁽⁵⁾

- ✓ Quais os marcadores com maior acurácia e relação custo-benefício para determinar a função renal no contexto de doença hepática?
- ✓ Qual o valor preditivo das classificações RIFFLE pré-transplante nos resultados pós-transplante?
- ✓ Que classe de RIFFLE pré-transplante e duração se associa a maior taxa de irreversibilidade renal, que justifique a realização de TRHS?
- ✓ Qual a acurácia da Cistacina C e da equação CKD-EPI nos candidatos com DHET e disfunção renal?
- ✓ Qual será o nível de TFG mínimo adequado para a seleção para TRHS?
- ✓ A etiologia da LRA (SHR e NTA) pré-transplante terá impacto nos resultados pós-transplante?
- ✓ Na ausência de LRA, que grau de IRC justifica TRHS?
- ✓ Será que a etiologia de IRC tem impacto nos resultados pós-transplante?
- ✓ Qual a taxa de recuperação da função renal em doentes com LRA pré-transplante aos 3, 6, 12 meses pós-TRHS?
- ✓ Existem biomarcadores que predizem a severidade ou recuperação de LRA pós-THI?
- ✓ Qual o papel da tolerância imunológica induzida pelo enxerto hepático na necessidade de desenvolver protocolos de imunossupressão mais específicos?

Casos clínicos

Doente 1: Sexo feminino, 62 anos, história familiar de PAF com a mutação da TTR V30M. Diagnóstico da doença em 1994 dada a constatação de bradiarritmia sinusal, hipertensão e síndrome nefrótica. Desenvolveu sintomatologia compatível com neuropatia periférica sensitiva e autonômica, 1 e 2 anos depois, respetivamente. Cerca de dois anos após a apresentação inicial, necessidade de colocação de pacemaker urgente. Infecções do trato urinário de repetição e incontinência urinária desde 1996.

Progressão da nefropatia para insuficiência renal crónica estágio 5, com início da hemodiálise em dezembro de 1997. Desde então, fadiga progressiva, com períodos de alternância de diarreia/obstipação e incontinência fecal noturna, com perda ponderal de cerca de 2kg.

No período pré-transplante apresentava polineuropatia estadio 1 e um estado nutricional adequado. Foi submetida a TRHS em Janeiro do ano 2000. Atualmente apresenta, disfunção ligeira do enxerto renal e normofunção do enxerto hepático.

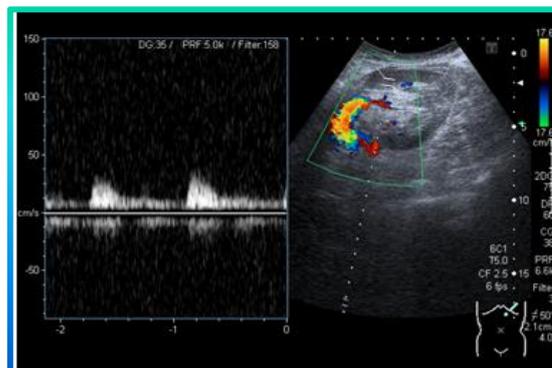


Fig.10 Eco-doppler do rim transplantado do doente do caso 1



Fig.11 Ecografia do rim transplantado do doente do caso 1

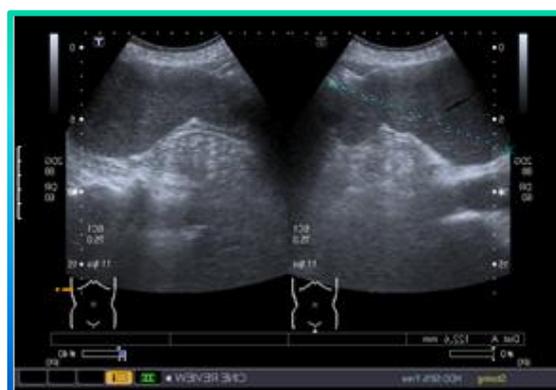


Fig.12 Ecografia do fígado transplantado do doente do caso 1

Caso 2: Doente do sexo masculino, 49 anos, com diagnóstico de poliquistose renal e hepática (forma autossômica dominante). Apresentou inicialmente quadro de hepatomegalia maciça por volumosos quistos hepáticos, com extensão até à sínfise púbica, associado a emagrecimento e perda de massa muscular, com interferência na sua qualidade de vida. Em Março de 2008, suspeita de infecção de quisto renal. Realização de nefrectomia esquerda em Abril de 2009. Submetido a TRHS em Setembro de 2010, sem intercorrências cirúrgicas e pós-operatórias. Desde então, evolução favorável do quadro clínico sem disfunção do enxerto renal e hepático.

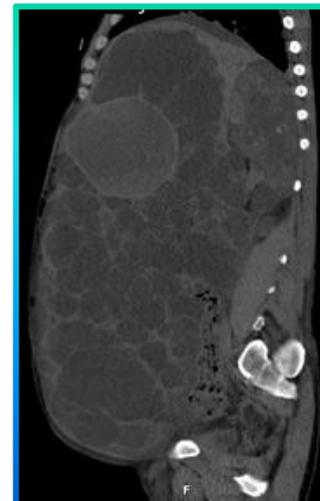


Fig.13 TC corte sagital pré-transplante do doente do caso 2

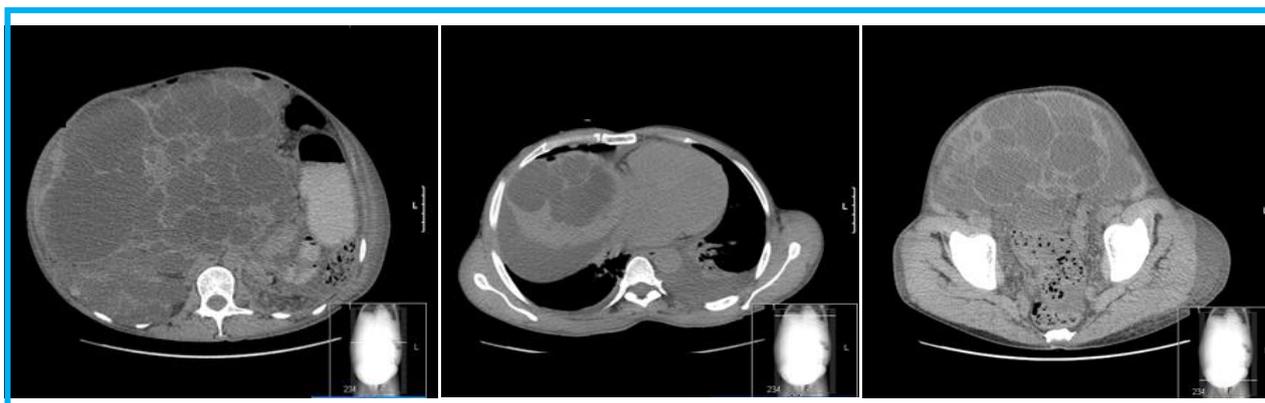


Fig.14 TC abdomino-pélvico corte axial pré-transplante do doente do caso 2

Conclusão

O TRHS é a terapêutica de escolha para os candidatos a THI com lesão renal irreversível ou com progressão invariável para DRET, para os candidatos a TRI com cirrose hepática sintomática ou evidência de HTP e para aqueles com distúrbios metabólicos, nos quais um defeito primário no fígado poderá condicionar lesão no rim.

Pelo impacto que a disfunção renal assume na morbi-mortalidade pós-THI, o TRHS tem vindo a ganhar importância, com diversos estudos a revelar elevadas taxas de sobrevivência dos doentes e menores episódios de rejeição dos enxertos.

Apesar disto, a falta de evidências definitivas acerca das vantagens na sua realização, tem levantado questões éticas e sociais relevantes, pondo-se em causa a distribuição equitativa dos órgãos para transplantação.

A tomada de decisão na sua realização é ainda dificultada pela falta de uma metodologia consensual de avaliação e seleção dos candidatos. Assim, para garantir um processo judicioso na distribuição de órgãos para transplantação e a gestão adequado dos doentes, será necessário que as comissões internacionais se empenhem na definição desses critérios. O objetivo será a seleção dos doentes a beneficiar desta intervenção com melhor repercussão na morbi-mortalidade, diminuição dos cuidados e custos de saúde.

Concluindo, é importante ressaltar, que dada a controvérsia atual, a seleção de candidatos a TRHS deverá ser criteriosa e multidisciplinar, tendo em conta dados concretos da história do doente e os indicadores sugeridos pela literatura.

Referências

1. Margreiter R, Kramar R, Huber C, Steiner E, Niederwieser D, Judmaier G, et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet* 1984; 1 (8385):1077-1078;
2. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz J, Garcia I, Perez F, Abradelo M, Jimenez C et al. Simultaneous liver-kidney transplantation for adult recipients with irreversible end-stage renal disease. *Arch Surg*, 2004; 139: 1189-1193;
3. Brown RS, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver–kidney transplantation. *Transplantation*, 1996; 62: 1788.
4. Julie A., John R. The Impact of Meld Allocation on Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Current Gastroenterology Reports*, 2009;
5. Nadim M, Sung R, Davis C, Andreoni K, Biggins S, Danovitch G et al. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation Summit: Current State and Future Directions. *American Journal of Transplantation*, 2012; doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04190.x;
6. Kim W, Stock P, Smith J, Heimbach J, Skeans M, Edwards E, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Liver. 2011.
7. Weber, M, Ibrahim H, Lake J. Renal Dysfunction in Liver Transplant Recipients: Evaluation of the Critical Issues. *Liver transplantation*, 2012; 18: 1290-1301;
8. Davis C, Gonwa, T, Wilkinson A. Identification of Patients Best Suited for Combined Liver-Kidney Transplantation: Part II. *Liver Transplantation*, 2002; 8, (n°3): 193-211;
9. Gleisner A, Jung H, Lentine K, Tuttle-Newhall J. Renal Dysfunction in Liver Transplant Candidates: Evaluation, Classification and Management in Contemporary Practice. *Jornal Nephroly Therapeutic*, 2012; S4:006. doi:10.4172/2161-0959.S4-006.;
10. Baliga P, Merion R, Turcotte J, Ham J, Henley K, Lucey M et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery*, 1992; 112: 704-710;
11. Nair S, Verma S, Thuluvath P. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 2002; 35: 1179-1185;
12. Davis,C. Gonwa, T, Wilkinson A. Pathophysiology of Renal Disease Associated With Liver Disorders: Implications for Liver Transplantation. Part I. *Liver Transplantation*, 2002; 8,(n°2):91-109;
13. Pawarode A, Fine D, Thuluvath P. Independent Risk Factors and Natural History of Renal Dysfunction in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, 2003; 9,(n°7): 741-747;

14. Ojo A, Held P, Port F, Wolfe R, Leichtman A, Young E, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 2003; 349: 931-940;
15. Velidedeoglu E, Bloom RD, Crawford M, Ergun S, Abraham M, Niraj M et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation*, 2004; 77: 553-556;
16. Martin E, Huang J, Xiang Q, Klein J, Bajaj J, Saeian K. Recipient Survival and Graft Survival are not diminished by Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: An analysis of the United Network. *Liver Transplantation*, 2012; 18: 914-929;
17. Chava S, Singh B, Zaman M, Rela M, Heaton N. Current indications for combined liver and kidney transplantation in adults. *Transpl Rev*, 2009; 23: 111-9;
18. Annual Report of the OPTN and SRTR: Transplant Data 1999-2008. Disponível em: URL: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/chapter_iv_forprint.pdf
19. Cochat P, Gaulier J, Nogueira P, Feber J, Jamieson N, Rolland M et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hiperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr*, 1999; 158: 75-78;
20. Milani A, Zaccaria R. Combined liver and kidney transplantation. *The Open Transplantation Journal*, 2011; 5: 63-66;
21. Millan M, Berquist W, So S, Sarwal M, Wayman K, Cox K et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hiperoxaluria: a single center experience. *Transplantation*, 2003; 76: 1458-63;
22. Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, Uemoto S, Yokoyama S, Shibata Y et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatric transplantation*, 2006; 10:943-947;
23. Lobato L, Ventura A, Beirão I, Miranda HP, Seca R, Henriques AC. End-Stage Renal Disease in Familial Amyloidosis ATTR Val30Met: A Definitive Indication to Combined Liver-Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2003; 35: 1116-1120;
24. Lobato L. Familiar amyloidotic polyneuropathy: How transthyretin associated amyloidosis involves the kidney. *Port J Nephrol Hypert*, 2008; 22: 23-30;
25. Bleyer A, Donaldson L, McIntosh M, Adams L. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis*, 2001; 37: 1152-1161;
26. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidoticpolyneuropathy: results

- from the Familial Amyloidotic World Transplant Registry. *Transplantation*, 2004; 77 (nº1): 64-71;
27. Ammor M, Creput C, Durrbach A, Samuel D, Von Ey F, Hiesse C, et al. Mortality and long term outcome of combined liver and kidney transplantations. *Transplantation Proceedings*, 2001; 33: 1179-80;
 28. Baccaro M, Pépin M, Guevara M, Colmenero J, Torregrosa J, Martín-Llahí M et al. Combined liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl*, 2010; 25: 2356-2363;
 29. Pham PT, Pham P, Wilkinson A. Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007.
 30. Simpson N, Cho Y, Cicciarelli J, Selby R, Fong T. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*, 2006; 82 (nº10): 1298-1303;
 31. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson A, Danovitch G, Farmer D, Ghobrial R et al. Long term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center *Arch Surg*, 2006; 141: 735;
 32. Rasmussen A, Davis HFS, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation*, 1995; 59: 919;
 33. Hanish S, Samaniego M, Mezrich J, Foley D, Levenson G, Lorentzen D, et al. Outcomes of simultaneous Liver/Kidney (SLK) Transplants are equivalent to kidney transplant alone (KTA): a preliminary report. *Transplantation*, 2010; 90 (nº1): 52-60;
 34. Creput C, Durrbach A, Samuel D, Eschwege P, Amor M, Kriaa F, et al. Incidence of renal and liver rejection and patient survival rate following combined live and kidney transplantation. *Am J transplantation*, 2003; 3: 348;
 35. Mosconi G, Scolari M, Feliciangeli G, D'Addio F, D'Arcangelo L, Cappuccilli M, et al. Nephrological Indications in Combined Liver-Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2006; 38: 1086-1088;
 36. Shapiro R, Zeevi A. Why does combined liver and kidney transplantation confer immunologic benefit to a kidney? *Pediatric Transplantation*, 2010; 14 (nº4): 439-440;

37. Lang M, Kahl A, Bechstein W, Neumann U, Knoop M, Frei U, et al. Combined liver-kidney transplantation: long-term follow up in 18 patients. *Transplant Int*, 1998; 11: 155-159;
38. Bäckman L. Combined liver and kidney transplantation *Nefrología*, 2002; 22 (nº5).
39. Weber N, Wiseman AC, Trotter JF. Corticosteroid elimination in simultaneous liver-kidney transplantation recipients. *Clinical Transplantation*, 2009; 23: 958-963;
40. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Giostra E, Majno P, Moll S, Rubbia-Brandt L et al. Humoral and celular rejection after combined liver-kidney transplantation in low imunologic risk recipients. *Transplant international*, 2009; 22: 242-246;
41. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero J, Fontana R, Lok A Renal outcomes after liver transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease era. *Liver Transpl*, 2009; 15: 1142-1148;
42. Davis C. Controversies in combined liver-kidney transplantation: indications and outcomes. *Transplantation Reviews*, 2008; 22: 82-88;
43. Locke J, Warren D, Singer A, Segev D, Simpkins C, Maley W et al. Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the Meld era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation*, 2008; 85: 935-942;
44. Northup P, Argo C, Bakhru M, Schmitt T, Berg C, Rosner M. Pretransplant Predictors of Recovery of Renal Function After Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, 2010; 16:440-446;
45. Soh K, Jeng L, Yang P, Lee C, Poon K, Chen T et al. Simultaneous Liver and Kidney Transplantation Form different living donors. *Transplantation Proceedings*, 2012; 44: 509-511;
46. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: Impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*, 2010; 16: 1169-1177;
47. Gonwa T, Jennings L, Mai M, Stark P, Levey A, Klintmalm G. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl*, 2004; 10: 301-309;
48. Proulx N, Akbari A, Garg A, Rostom A, Jaffey J, Clark H. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration

- rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 1617-1622;
49. Randers E, Ivarsen P, Erlandsen E, Hansen E, Aagaard N, Bendtsen F. Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002; 62: 129-134;
 50. Gonwa T, Connie D. Evaluation and Management of Pretransplant Renal Insufficiency and Criteria for Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Liver Transplantation*, 2009; 15: 31-34;
 51. Chopra A, Cantarovich M, Bain V. Simultaneous Liver and Kidney Transplants: Optimizing Use of This Double Resource. *Transplantation*, 2011; 91, nº 12: 1305-1309;
 52. Belcher J, Edelstein C, Parikh C. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*, 2011; 57: 930-940;
 53. Niemann C, Walia A, Waldman J, Davio M, Roberts JP, Hirose R et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl*, 2009; 15: 1852-1860;
 54. Levitsky J, Baker T, Ahya S, Levin M, Friedewald J, Gallon L, et al. Outcomes and Native Renal Recovery following Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2012.
 55. Baker T, Abecassis M, Levitsky J. To Kidney or Not to Kidney, When . . . Is the Question. *Liver Transplantation*, 2012; 18: 875-877;
 56. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick P, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007; 7: 168-176;
 57. Wong F, Nadim M, Kellum J, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*, 2011; 60: 702-709;
 58. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz J, García G, Jimenez C, Loinaz C, Gomez R et al. Simultaneous liver-Kidney Transplan for combined renal and hepatic end-stage disease. *Transplantation Proceedings*, 2003; 35: 1863-1865;
 59. Eason J, Gonwa T, Davis C, Sung R, Gerber D, Bloom R. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *American Journal of Transplantation*, 2008; 8: 2243-2251;

60. Davis C, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich N, Melton L et al. Simultaneous liver-Kidney Transplantation: Evaluation to Decision Making. *American Journal of Transplantation*, 2007; 7: 1702-1709;
61. OPTN Kidney Transplantation Committee and the Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee. Policy proposed: Policy 3.5.10 (Simultaneous Liver-Kidney Transplantation), 2009;
62. Feng S, Trotter J. Can we stop waiting for Godot? Establishing selection Criteria for Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *American journal of Transplantation*, 2012; 12: 2869-2870;
63. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (nº1): 1-266;
64. Pham PTT, Pham PCT. Clinical Decision-Making Dilemma: Liver alone or Simultaneous Liver-Kidney Transplantation? *J Transplant Technol Res*, 2012.
65. Chapter IV Liver Transplantation in the United States, 1999-2008. 2009. Disponível em: URL: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/chapter_iv_AR_cd.htm?cp=5
66. Aguilera V, Ferrer I, Berenguer M, Rivera J, Rubín A, Moya A, et al. Comparison of results of combined liver-kidney transplantation vs. isolated liver transplantation. *Ann Hepatol*, 2013; 12 (nº2): 274-281;
67. Chava S, Singh B, Stangou A, Battula N, Bowles M, O'Grady J et al. Simultaneous combined liver and kidney transplantation: a single center experience. *Clin Transplant*, 2010; 24 (nº3): 62-68;
68. Mantel H, Buis C, van der Heide J, van der Berg A, Verkade H, Haagsma E et al. Combined liver and kidney transplantation: indications and results at the University Medical Centre Groningen, 1994-2005. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006; 150 (nº41): 2260-2265;
69. Filipe R, Macário F. Transplantação em Portugal- Estatísticas até 2010. Sociedade Portuguesa de Transplantação. Disponível em: URL: <http://www.spt.pt>
70. Gonwa T, McBride M, Anderson K, Mai M, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant*, 2006; 6: 2651-9.
71. The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Disponível em: URL: <http://www.fapwtr.org/ram1.htm>

72. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care, 2007; 11: 31;

Abreviaturas

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AU: análise à urina

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration

CrCr: clearance de creatinina

CrS: creatinina sérica

DAC: doença arterial coronária

DHET: doença hepática em estadio terminal

DM: Diabetes Mellitus

DRET: doença renal em estadio terminal

Eco: ecografia

EUA: Estados Unidos da América

GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa

GPVH: gradiente de pressão venosa hepático

HTA: hipertensão arterial

HTP: hipertensão portal

I¹²⁵: iotalamato 125

IAC: International Ascite Club

LRA: lesão renal aguda

IRC: insuficiência renal crónica

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MDRD-6: Modification of Diet in Renal Disease 6 variáveis (creatinina, idade, raça, género, ureia sérica, albumina)

Na: sódio

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NTA: necrose tubular aguda

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

PAF: polineuropatia amiloidótica familiar

RM: ressonância magnética

Score MELD: model for end stage liver disease

SHR: síndrome hepatorenal

Síndrome COACH: Cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, Oligophrenia, Ataxia, Coloboma, and Hepatic fibrosis)

SLK: Simultaneous Liver Kidney Transplantation

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients

TC: tomografia computadorizada

TFG: taxa de filtração glomerular

THATR: transplante hepático pós-transplante renal

THI: transplante hepático isolado

TRATH: transplante renal pós-transplante hepático

TRHS: transplantação renal e hepática em simultâneo

TRI: transplantação renal isolada

TSR: terapêutica de substituição renal

TTR: transtirretina

UCI: unidades de cuidados intensivos

UNOS: United network for organ sharing

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

Agradecimentos

Agradeço à Prof.^a Doutora Luísa Lobato pela colaboração, incentivo e disponibilidade na orientação da minha tese de mestrado, bem como ao Dr. Jorge Daniel pela permissão ao acesso aos casos clínicos apresentados.

Agradeço à minha família, ao Rui Sousa e aos meus amigos pela compreensão e pela dedicação durante estes seis anos de curso.

Nota final

Com a elaboração deste trabalho no âmbito da “Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio” do Mestrado Integrado em Medicina tive a oportunidade de aprender a desenvolver um artigo de revisão, assim como constatar a dificuldade por detrás da elaboração de artigos desta natureza. O desenvolvimento deste trabalho contribuiu significativamente para a minha formação. Deste modo, considero que esta disciplina se revelou essencial no plano curricular do curso de medicina por preparar os alunos para o desenvolvimento de artigos de índole científica.