

ARTIGOS ORIGINAIS

- MELD SCORE EXCEPTION OVEREMPHASIZES THE BENEFITS TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS IN TRANSPLANT. A PROPOSAL TO IMPROVE THE RULES
- DERRAME PLEURAL E ASCITE COM O ACHADO DE LINHAS B NA ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR EM CIRRÓTICOS

RELATOS DE CASO

- USO DE ENXERTOS RENAIIS DE DOADORES FALECIDOS COM LESÃO AGUDA POR RABDOMIÓLISE É POSSÍVEL?
- TRANSPLANTE HEPÁTICO NA POLIAMILOIDOSE FAMILIAR: RELATO DE CASO

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

EXPEDIENTE

Editor Emérito

Mário Abbud Filho

Editor Chefe

Ilka de Fátima Ferreira Boin

Editores Assistentes

André Ibrahim David
Edna Frasson de Souza Montero

Editores Adjuntos

Ben-Hur Ferraz Neto
Elias David-Neto
Jorge Milton Neumann
José Osmar Medina Pestana
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Valter Duro Garcia

Conselho Editorial Nacional

Adriano Miziara Gonzalez – SP
Alexandre Bakonyi Neto – SP
André Ibrahim David – SP
Bartira de Aguiar Roza – SP
Cláudia Maria Costa de Oliveira – CE
David Saitovitch – RS
Elcio Hideo Sato – SP
Érika Bevilaqua Rangel – SP
Euler Pace Lasmar – MG
Fábio Luiz Coracin - SP
Huda Noujaim – SP
Irene Noronha – SP

João Eduardo Nicoluzzi – PR
Jorge Milton Neumann – RS
Karina Dal Sasso Mendes – SP
Marcelo Moura Linhares – SP
Marilda Mazzali – SP
Niels Olsen Saraiva Camara – SP
Paulo Celso Bosco Massarollo – SP
Paulo Sérgio da Silva Santos – SP
Rafael Fábio Maciel – PE
Renato Ferreira da Silva – SP
Roberto Ceratti Manfro – RS
Tércio Genzini – SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)
F. Delmonico (Boston-USA)
G. Opelz (Heidelberg – Alemanha)
H. Kreis (Paris-França)
J. M. Dibernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. Soullou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P.N.A Martins (Boston-USA)

*Representantes da Societé
Francophone de Transplantation*
D. Glotz (Paris-França)
Y. Lebranchu (Tours-França)

*Representandes da Organización
Catalana de Trasplantes*
J. Lloveras (Barcelona-Espanha)
M. Manyalich (Barcelona- Espanha)

Diretorias Anteriores

1987/1988 – Diretor Executivo – Jorge Kalil
1987/1990 – Presidente do Conselho Deliberativo – Emil Sabbaga
1989/1990 – Diretor Executivo – Ivo Nesralla
1991/1992 – Diretor Executivo – Mário Abbud Filho
1991/1992 – Presidente do Conselho Deliberativo – Silvano Raia
1993/1994 – Diretor Executivo – Luiz Estevan Ianhez
1995/1996 – Presidente – Elias David-Neto
1997/1998 – Presidente – Valter Duro Garcia

1999/2001 – Presidente – Henry de Holanda Campos
2002/2003 – Presidente – José Osmar Medina Pestana
2004/2005 – Presidente – Walter Antonio Pereira
2006/2007 – Presidente – Maria Cristina Ribeiro de Castro
2008/2009 – Presidente – Valter Duro Garcia
2010/2011 - Presidente - Ben-Hur Ferraz Neto
2012/2013 - Presidente - Jose O. Medina Pestana
2014-2015 - Presidente - Lucio Pacheco

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

Diretoria (Biênio 2016 - 2017)

Presidente	Roberto C. Manfro
Vice-Presidente	Paulo M. Pêgo Fernandes
Secretário	Eliana Regia B. de Almeida
2º Secretário	João Seda Neto
Tesoureiro	Tainá V. de Sandes Freitas
2º Tesoureiro	Deise Monteiro de Carvalho

Conselho Consultivo:	José O. Medina Pestana (Presidente)
	Lucio Pacheco (Secretário)
	Ben-Hur Ferraz Neto
	Maria Cristina Ribeiro de Castro
	Mario Abbud Filho
	Valter Duro Garcia

Redação e Administração

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Secretária Executiva

Sueli F. Benko

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Fone/Fax: (11) 3283-1753 / 3262-3353 / 3289-3169 – E-mail: abto@abto.org.br – www.abto.org.br

Produção • Diagramação

Sueli F. Benko

**Publicação Eletrônica constante do site oficial da ABTO - www.abto.org.br
Periódicidade: trimestral**

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387, é um jornal oficial, de periodicidade trimestral, da ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

Todos os direitos em língua portuguesa são reservados à ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização expressa desta associação.

SUMÁRIO GERAL

EDITORIAL	5
------------------------	---

ARTIGOS ORIGINAIS

MELD SCORE EXCEPTION OVEREMPHASIZES THE BENEFITS TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS IN TRANSPLANT. A PROPOSAL TO IMPROVE THE RULES	6
---	---

Pontuação especial do MELD beneficia exageradamente pacientes com carcinoma hepatocelular para o transplante. Uma proposta para melhorar as regras

Agnaldo Soares Lima, Nathália Nunes Godinho Lopes, Bárbara Buitrago Pereira, Leandro Ricardo Navarro Amado

DERRAME PLEURAL E ASCITE COM O ACHADO DE LINHAS B NA ULTRASSONOGRRAFIA PULMONAR EM CIRRÓTICOS	15
--	----

Pleural effusion and ascites finding b-lines in pulmonary ultrasonography in cirrhotic patients

Paulo Osni Leão Perin, Renato Roberto Piccolo, Letícia Araújo Tassine Penatti, Ilka de Fátima Ferreira Boin,

Áurea Maria Oliveira da Silva, Luiz Cláudio Martins

RELATOS DE CASO

USO DE ENXERTOS RENAIIS DE DOADORES FALECIDOS COM LESÃO AGUDA POR RABDOMIÓLISE É POSSÍVEL?	20
---	----

Using kidney grafts from deceased donors with acute kidney injury due to rhabdomyolysis. Is it possible?

Fernanda Folla Pompeu Marques, Tiago Genzini de Miranda, Emanuela Yumi Fugisawa de Mello, Natália Meira Gonzalez, Isabela Pereira Blanco, Marcio Paredes, Leon Alvim, David Machado, Celia Watanabe, Francisco Sergi, Juan Branez, Marcelo Perosa

TRANSPLANTE HEPÁTICO NA POLIAMILOIDOSE FAMILIAR: RELATO DE CASO <i>Liver transplantation in familial polyamyloidosis: case report</i>	25
---	----

Gabriela Tomaz Martinho, Pedro de Souza Lucarelli Antunes, Talita Di Santi, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende, Natalia Campregher Confuorto Romano, Marcelo Callado Fantauzzi, Bruno Vaz Kerges Bueno e Andre Ibrahim David.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO	30
-----------------------------------	----

EDITORIAL

TRANSPLANTADORES MOVIDOS PELOS DESAFIOS

Colegas de todo o Brasil superam-se diariamente, não apenas na resolução dos problemas rotineiros, mas também demonstrando o alto nível da nossa transplantação em situações de fronteira dos transplantes.

Neste volume de final de ano, temos quatro artigos que trazem novos olhares e opções terapêuticas para situações críticas.

O primeiro texto desafia o futuro, com a uma proposta de mudança para a melhora da alocação nos tumores do fígado, planejamento obrigatório para a equidade do sistema. Em seguida, um trabalho atual que define a avaliação pré-operatória na ascite com derrame pleural, ajudando a estabelecer a fisiopatologia da hipervolemia relativa no cirrótico.

Artigos finais demonstram a possibilidade de irmos além da rotina, rompendo barreiras do conhecimento prévio e introduzindo novas alternativas para situações não habituais, mas que necessitam de medicina de ponta. A utilização de doadores renais

com critério expandido e a possibilidade de melhorar os enxertos na máquina de perfusão podem diminuir a necessidade do transplante renal intervivos, retirando o doador vivo da equação e diminuindo os custos dessa modalidade. O último artigo traz uma situação infrequente, porém relevante, tratando de uma doença hereditária que necessita de definição terapêutica, não só para o doente descrito, mas também para seus descendentes e outros “raros”.

Esse conteúdo de alto nível, associado ao aumento da doação e à realização de milhares de transplantes, em 2017, confirmam o Brasil como o país que mais realiza transplantes pelo Serviço Público de Saúde.

Estamos fazendo a nossa parte com responsabilidade, qualidade e segurança; resta aos nossos governantes entenderem as necessidades da nossa área e retornarem com melhores condições de trabalho para todos.

Dr. André Ibrahim David

Coordenador do Serviço de Transplante de Fígado da Beneficência Portuguesa - SP

Coordenador do Núcleo de Gastro do Hospital Samaritano - SP

Editor Assistente do JBT

MELD SCORE EXCEPTION OVEREMPHASIZES THE BENEFITS TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS IN TRANSPLANT. A PROPOSAL TO IMPROVE THE RULES

Pontuação especial do MELD beneficia exageradamente pacientes com carcinoma hepatocelular para o transplante. Uma proposta para melhorar as regras

Agnaldo Soares Lima, Nathália Nunes Godinho Lopes, Bárbara Buitrago Pereira, Leandro Ricardo Navarro Amado

ABSTRACT

Purpose: In Model for End-stage Liver Disease (MELD)-based allocation systems patients with cancer and some other diseases are assigned a special score. The goal of this study was to assess the fairness of organ distribution by the MELD system among different groups of diseases. **Methods:** Retrospective study with adult patients between 2009 and 2013. Demographics and MELD scores were compared with the incidence of transplant or death, patient origin and disease groups. **Results:** 260 selected patients were submitted to transplant or died before the transplant. Their median age was 54.9 years (12.1 -73.9 years); 70.4% were men; 63.3% had chronic liver diseases (alcoholic cirrhosis 33.1%, C-virus cirrhosis 24.2%). Exception score was assigned to 26.5% of listed patients. These patients received 31% of transplanted organs and had lower pre-transplant mortality or dropout (14.2 times less) rates than the other patients ($p < 0.001$). Receiving exception points resulted in a higher likelihood of being transplanted. **Conclusion:** The authors propose the use of a regional variable score for transplantation in special situations, which should be based on the median MELD score of the latest transplants for chronic liver diseases, to refrain from harming patients who have access to transplant according to the calculated MELD score.

Descritores: Transplantation; Equity in the Resource Allocation; Carcinoma, Hepatocellular.

INTRODUCTION

Relative organ scarcity is the main reason for mortality on waiting lists for liver transplants. Most countries have a real deficit between the demand for a liver and the availability of grafts. This difference is variable and inversely related to local organ procurement capabilities. One solution to this scarcity problem is to prioritize severely ill patients - in an attempt to reduce the death rate before transplantation. In 2001, a new model based on liver disease severity was introduced to guide the allocation of grafts. Known as MELD, short for: Model for End-stage Liver Disease, this model was quickly adopted by many countries and adapted to their

Instituição:

Transplantation Division, Alfa Institute of Gastroenterology,
Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte/BH - Brazil

Correspondência:

Prof. Agnaldo Soares Lima, M.D., Ph.D.,
Av. Alfredo Balena, 189 / 1405 – CEP 30130-100 – Belo Horizonte/
MG, Brazil.
Tel.: +(55) 31 3274-6852
E-mail: agnaldo@gold.com.br

Recebido em: 01/02/2017

Aceito em: 01/03/2017

different local needs. The MELD score stemmed from a logistic regression analysis with laboratory data from liver disease patients, in whom the rate of bilirubin, creatinine and the international normalized ratio (INR) were associated with a probability of death in 3 months. However, patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic livers are not always properly assessed by changes in bilirubin, creatinine and INR, and their cancer is more severe than their baseline liver diseases. Thus, HCC patients were assigned scores to adjust for dropout likelihood because of cancer progression, vis-à-vis the predicted mortality for cirrhotic patients. In Brazil, the MELD-related severity waiting list and its exceptions were established in July, 2006. Candidates for transplantation with malignant liver tumors (HCC, hepatoblastoma, neuroendocrine tumor metastasis) and benign (hepatic adenomatosis) are assigned 20 points upon enrollment on the list, going to 24 and 29 points if not transplanted after 3 and 6 months of entry in the queue, respectively. This assigned score frame is fixed, without any relationship with calculated MELD of other non-special diseases on the waiting list.

To include cancer patients with a special scoring system has an impact on the transplantation possibility of other patients, whose severity is measured by the calculated MELD. This study is designed to check for parity in transplant opportunities for patients with liver tumors when compared to patients with other diseases, considering the waiting list in a specific state in Brazil.

PATIENTS AND METHODS

This is a retrospective study of patients referred to the Liver Transplant Ward of the Federal University of Minas Gerais Medical School Hospital (HC-UFMG) who were accepted as candidates for liver transplant, from January 2009 to October 2013. We obtained the information from the electronic files (Zeus system) of the Transplant Group from the Alfa Institute of Gastroenterology, of a prospective database maintained for all the patients referred to the institute for liver transplantation. Data collection was performed in October 2014. The study was carried out after approval from the Ethics and Research Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP-UFMG) – protocol # 533,724. We excluded patients with age under 12 years, cases of fulminant hepatitis and those with incomplete data that prevented proper analysis. In cases of patients submitted to re-transplantation, we used only the results from the first procedure.

The patients were enrolled on the transplant list after being submitted to standard preoperative assessment. The National Transplant System (SNT) manages the

waiting list, and organ allocation is carried out according to the severity of candidates' illnesses, as measured by the MELD score. The MELD score is calculated considering the levels of total bilirubin, creatinine and INR. A special score is used for the allocation of organs to patients with liver tumors, using pre-established values without calculating the score. These values were 20 points upon enrollment, 24 and 29 points after 3 and 6 months without transplantation, respectively.

Patients were characterized by gender, age, origin, indication for transplantation, time elapsed between the first consultation and the waiting list enrollment, time between list enrollment and the final event, final event type, total bilirubin, creatinine, INR, sodium, MELD and MELD sodium (MELD-Na) values upon the first visit (initial) and the last value before the final event.

Patient origin was categorized according to the planning regions of the state of Minas Gerais.¹ The diseases that made up transplant indications were grouped as follows: A - chronic liver cholestatic diseases (primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, cholangiopathy); B - chronic hepatocellular diseases (C and B post-viral cirrhosis; alcoholic cirrhosis; cryptogenic cirrhosis, and post NASH); C- metabolic liver diseases (hemochromatosis, Wilson's disease) and D - liver tumors (HCC and others). The final events were categorized as "still on the list", "off the list", "transferred to another service", "clinical improvement", "contraindication to the procedure", "pre-transplant death" and "transplant". Initial total bilirubin, creatinine, INR, sodium, MELD and MELD-Na values were recorded upon patient enrollment on the list, and the final cases at the end of the last visit before the final event. MELD values were calculated according to the Malinchoc formula.² MELD-Na values were calculated according to the formula from Kim et al. for hyponatremic patients with serum sodium concentration equal to or less than 130mEq/L.^{3,4}

Qualitative variables were analyzed by frequency. Quantitative variables were tested as to their distribution, and the proper parametric and non-parametric tests were applied. Evolutionary analysis of variables was performed by paired T test. The significance level used for all analyses was 5%. We used the SPSS software (IBM version 20) for the statistical analysis.

RESULTS

During the study period 301 patients were included on the waiting list for liver transplantation. For comparison purposes, only those whose final status was "transplanted" (n = 226, 86.9%) and "pre-transplant death" (n = 34,

13.1%) were considered, from a total of 260 patients. Non-analyzed cases were those still on the waiting list (n=26), those temporarily excluded (n=5), those with clinical improvement precluding transplantation (n=4), those with newly onset disease contraindicating transplantation (n=4), and those transferred to another transplant center (n=2). No tumor patient in this series was excluded from the waiting list for dropout according to the Milan criteria.

The study population was mostly male (n = 183, 70.4%), with a median age of 54.6 (12.1 to 73.9) years. The patients came mainly from the state of Minas Gerais (n = 240, 92.3%). In the state, 164 patients (68.3%) were from the Central region (I) followed by the Zona da Mata (II) (10.4%); the Midwest (5.8%) and South Minas Gerais (South of the state), (5.4%). Other regions had very little participation, less than 3% each. Patients from other states (7.7%) were mainly from the states of Bahia and Sao Paulo. There was no difference (p> 0.05) in the number of patients with a special score among all the cases - when the patient came from the countryside of Minas Gerais (22.4%) or another state (25.0%), compared to the patients from the Capital city of the state (30.9%). In addition, patient gender was not a factor influencing the likelihood of being transplanted.

When comparing the time lapse between the first patient visit and the waiting list enrollment, the group

of “transplanted” patients had a median value of 202.0 days (0-1,285 days) and the group of “pre-transplant mortality” patients had a median value of 123.0 days (2-1,068 days) with no statistically significant difference (p> 0.05). The time between the enrollment on the list and the final event for the “transplanted” group had a median value of 41 days (0-1,063) and for the “pre-transplant death” group the median was 29.5 days (1-368) (p = 0.10). There was no difference between the time intervals of patients with or without a special score (Table 1). When analyzed according to the indication for transplantation groups (A, B, C and D) there was also no difference between the time-interval and the final event.

The group of patients who died before transplantation had higher initial and final MELD and MELD-Na scores than the group of transplanted patients. Among the transplanted patients, those whose allocations were based on a special score, had lower MELD and MELD-Na calculated scores than the others (p = 0.001). The group of patients submitted to transplant had lower calculated scores than that of patients who died without transplantation. Among the MELD score components, just creatinine did not follow the severity expression of those patients who died before transplantation. The serum sodium of the deceased patients was lower than those transplanted, except when compared to those who did not have a special score (Table 2).

Table 1 - Length of time to enter waiting list and length of time from waiting list to final event in patients with or without exception points.

		LOT1				LOT2					
		PreOp death *		p	Transplantation *		PreOp death *		p	Transplantation *	
		n	Time		n	Time	n	Time		n	Time
Exception Points	N	33	130 (2-1068) days	0.218	158	208 (0-1167) days	33	30 (1-368) days	0.037	158	39 (0-1063) days
	Y	1	64 days	0.377	68	175 (0-1285) days	1	16 days	0.493	68	46 (1-532) days
		34	123 (2-1068) days	0.049	226	202 (0-1285) days	34	29,5 (1-368) days	0.124	226	41 (0-1063) days

LOT1 - Median length of time from first appointment to waiting list enrollment;

LOT2 - Median length of time from waiting list enrollment to final event;

PreOp = pre operative;

N = No; Y = Yes;

* p>0.05 comparing patients with or without exception points

Table 2 - MELD components and initial and final MELD scores for transplanted and non-transplanted group of patients

	Values at Transplantation	p ¹	Values at Pre-Op death	p ²	Transplanted – calculated score	p ³	Transplanted – Exception score *
Initial Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.0-3.7)	0.07	1.0 (0.0-3.7)	0.18	0.81 (0.0-3.7)	0.1	0.80 (0.4-2.1)
Initial total Bilirubin (mg/dl)	2.5 (0.3-28.8)	<0.05	4.0 (0.6-41.4)	0.005	2.81 (0.5-28.8)	<0.001	1.67 (0.3-12.2)
Initial INR	1.6 (0.9-4.1)	<0.05	1.9 (1.1-9.7)	0.023	1.66 (1.1-4.1)	<0.001	1.31 (0.9-2.5)
Initial serum sodium (mEq/L)	138 (111-155)	<0.05	136 (128-154)	0.081	138 (111-155)	0.009	139 (130-150)
Initial MELD score	16 (6-35)	<0.05 ^A	21 (10-50)	0.003 ^B	17 (11-35)	<0.001 ^C	12 (6-26)
Initial MELD sodium score	16 (6.0-36.3)	<0.001 ^a	21 (12-50)	0.001 ^b	18 (11-36)	<0.001 ^c	12 (6-26)
Final MELD score	17 (6-51)	0.002	25 (11-40)	0.011	18 (9-45)	0.001	13 (6-51)
Final MELD sodium score	17 (6-51)	<0.001	25 (12-40)	0.001	18 (9-45)	<0.001	13 (6-51)

Pre-Op = Pre operative. A,B,C indicate $p < 0.05$ comparing initial to final MELD scores in each group. a,b,c indicate $p < 0.05$ comparing initial to final MELD sodium scores in each group.

p1 indicates p-values in comparing variables from transplanted to pretransplant-dead patients;

p2 indicates p-values in comparing variables from pretransplant-dead patients to patients transplanted with calculated MELD score;

p3 indicates p-values in comparing variables from patients transplanted with calculated MELD to patients transplanted with MELD exception scores;

* indicate values from calculated MELD and MELD-sodium without exception scores; INR – international normalized ratio.

LIVER DISEASE ETIOLOGY AND THE LIKELIHOOD OF TRANSPLANTATION OR DEATH

As to the indications for liver transplantation, 25 patients (9.6%) had chronic cholestatic liver disease (group A); 164 patients (63.3%) had chronic hepatocellular disease (group B); 12 patients (4.6%) had metabolic disorders (group C) and 59 patients (22.7%) had liver tumors - primary or not, malignant or not (group D). Sixty-nine patients were enrolled on the waiting list with a special score (26.5%), mostly due to benign or malignant tumors ($n = 57$; 21.9%). Other, non-neoplastic indications with special scoring were: type I glycogenosis, oxalosis and amyloidosis.

Preoperative mortality between the patients from groups A and B was higher than the group of patients with cancer ($p = 0.04$ and $p = 0.002$, respectively). There was no difference between the preoperative mortality in patients with metabolic diseases and cancer (Table 3).

In all groups of diseases investigated, except the group of metabolic diseases (group C), the patients who died before transplantation were more severely ill upon enrollment on the waiting list than their transplanted counterparts - based on the initial and final MELD-Na values. Comparing the various disease groups, those patients who died in Groups A, B and D, were equally severely ill. Among the transplanted patients, those

with cholestatic and hepatocellular diseases (A and B) had similar severity. Also, patients with metabolic disease and those transplanted because of tumors (C and D) had similar initial and final MELD-sodium score. However, when we compared severity using the MELD sodium system among the transplanted patients, those from groups A and B had higher scores than patients in Groups C and D (Table 4).

EXCEPTION POINTS AND LIKELIHOOD OF TRANSPLANTATION OR DEATH

Patients who were assigned a special score had a 14.20 fold greater likelihood of being transplanted than of dying while on the waiting list (OR 14.20, 95% CI: 1.90-105.96, $p = 0.01$). For hepatocellular carcinoma patients, the incidence of dropout according to the Milan criteria was equivalent to death for purposes of analysis of transplant efficiency. Notwithstanding, in this series none of the tumor patients had progression to dropout according to the Milan criteria.

The exception points provided a greater likelihood of transplant than the calculated score, as the median value of points assigned to patients with special situations was almost usually higher than the median value of the calculated MELD, concerning the population of this specific waiting list (figure 1).

Table 3 - Groups of indications for liver transplantation

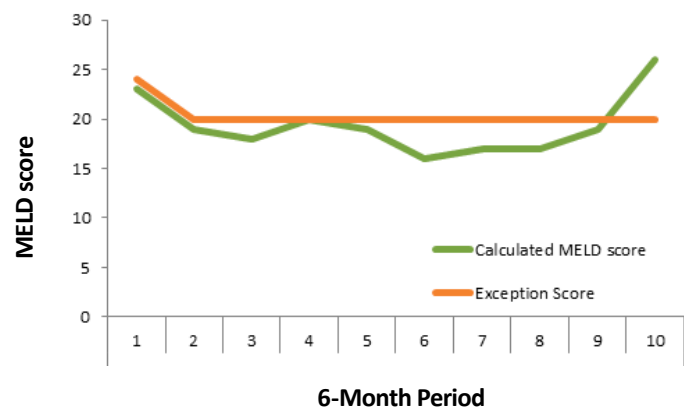
Group of Indications to liver transplantation	Initial MELD-Na	Final MELD-Na	Preoperative death	Transplant
A	20.0 (7.0-34.0) ¹	20.5 (6.0-38.0)	3 (12.0%) ^{5,6,7}	22 (88.0%)
B	19.0 (11.0-50.0) ²	19.0 (9.0-45.0)	30 (18.3%) ^{8,9}	134 (81.7%)
C	15.5 (6.0-27.0) ³	8.5 (6.0-24.0)	0 (0%) ¹⁰	12 (100%)
D	13.0 (6.0-26.7) ⁴	14.0 (6.0-51.0)	1 (1.7%)	58 (98.3%)
Total			34 (13.1%)	226 (86.9%)

1 - $p=0.189$ vs Final MELD-NA Group A; 2 - $p=0.01$ vs Final MELD-NA Group B; 3 - $p=0.067$ vs Final MELD C; 4 - $p=0.12$ vs Final MELD-NA D (paired T-test). Preoperative mortality: 5 - A vs B - $p=0.44$; 6 - A vs C - $p=0.21$; 7 - A vs D - $p=0.04$; 8 - B vs C - $p=0.10$; 9 - B vs D - $p=0.002$; 10 - C vs D - $p=0.65$ (Chi-square test).

Table 4 - In- and extra-group comparison of MELD scores for transplanted patients and patients dead in waiting list

Groups of indication to liver transplantation	Score	Preoperative Death				Transplant			
		n	Median	p	%	n	Median	p	%
A – Chronic cholestatic diseases	MELD-Na i	3	27.3 ^{1,2,3} (25.0-34.0)	0.180	12.0	22	19.5 ^{2,5,7} (7.0-30.0)	0.752	88.0
	MELD-Na f		34.2 ^{1,2,3} (30.4-38.0)				20.0 ^{2,6} (6.0-30.0)		
B – Chronic hepatocellular diseases	MELD-Na i	30	23.0 ^{1,4} (12.0-50.0)	0.027	18.3	134	18.0 ^{8,9} (11.0-38.0)	0.065	81.7
	MELD-Na f		24.0 ^{1,4} (12.0-40.0)				18.0 ^{8,9} (9.0-45.0)		
C – Metabolic diseases	MELD-Na i	0	-	-	0.0	12	15.5 ¹⁰ (6.0-27.0)	0.465	100.0
	MELD-Na f		-				8.5 ¹⁰ (6.0-24.0)		
D – Liver tumors	MELD-Na i	1	26.0 (26.0-26.0)	-	1.7	58	13.0 (6.0-26.7)	0.147	98.3
	MELD-Na f		32.3 (32.3-32.3)				14.0 (6.0-51.0)		

MELD-Na i = Initial MELD-sodium; MELD-Na f = Final MELD-sodium; 1 - $p<0.05$ Preoperative death vs Transplant; 2 - $p>0.05$ A vs. B; 3 - $p>0.05$ A vs. D; 4 - $p>0.05$ B vs. D; 5 - $p>0.05$ A vs. C; 6 - $p=0.06$; 7 - $p<0.05$ A vs. D; 8 - $p<0.05$ B vs. C; 9 - $p<0.05$ B vs D; 10 - $p>0.05$ C vs D.

Figure 1 - MELD score at transplantation for patients with or without exception score, by 6-month periods from January 2009

DISCUSSION

MELD-based organ allocation was used in order to identify the severity of patients on the waiting list, aiming at preventing pre-transplant mortality. Patients with cancer and patients with metabolic diseases, whose need for transplantation cannot be measured by the calculated MELD score, are assigned a special score according to the legislation of Brazil and that of other countries. This adjustment enables patients with liver cancer to have a chance of treatment, even with close-to-normal bilirubin, INR and creatinine levels. However, the value of this special score must be calibrated in order to allow similar transplantation possibilities when compared to patients with chronic liver disease. When MELD was originally designed, the special score was equivalent to a 15% probability of death for the non-tumor candidates. The concept of proportionality was ratified at a National Conference on allocation of livers for transplantation in patients with HCC.⁵

We studied 301 patients with liver disease referred to transplant during a period exceeding four years. We selected only those patients who evolved to transplantation or death on the waiting list - 260 patients were considered for analysis. The incidence of transplant was 86.9% in this group. Patient gender or origin did not influence the likelihood of being transplanted; however, in the number of cases treated by region there were less patients coming from the countryside of the state of Minas Gerais, as previously reported in another publication.⁶

Patients who died before being submitted to the transplant were more severely ill with chronic hepatitis, according to the calculated MELD score (with no special score). Although there was a tendency towards less time in performing preoperative tests for these more severely ill patients (123 days vs. 202 days), the effort to take them quickly to the transplant was not enough to prevent their death. On the other hand, individuals with transplant indication with metabolic disease (Group C) or cancer (Group D) had lower calculated MELD severity when compared to those affected by cirrhotic disease (Groups A and B). Nevertheless, the latter had easier access to the transplant - which may be attested by the ratio of patients who died vis-à-vis the transplanted ones (C and D = 1.4% vs A and B = 17.6%). This ratio is clearly at odds with the principles of special scoring, which aims to match the dropout or mortality rate with the mortality of candidates listed by the calculated severity score. The low mortality rate in the metabolic diseases group may also be explained by the lack of liver dysfunction, which is common to the nature of these diseases.

Seven out of the 12 (58.3%) patients from group C benefited from the special score they were given because of their amyloidosis (3 cases); type I glycogenosis (3 cases) and oxalosis (1 case), according to the Brazilian legislation on transplants.

The study population, derived from a Brazilian public university hospital, faces difficulties in regards to pre-operative examinations. The time taken to perform the tests (median of 123 days) was found to be excessively long, and prevented the advantage provided by the high MELD score from benefiting patients with major liver dysfunctions. This problem can be attributed to public administration in healthcare, and it is not associated to the structure of liver graft allocation by MELD and its exception scores. The long waiting time favors patients without risk of imminent death from liver disease. In the United States, the incidence of cancer patients on the waiting list ranges from 3.8% to 19.6%.⁷ In the same study, the dropout rate was 11.5% for HCC patients and the death rate for non-HCC patients was 17.7%. In our sample, 26.5% of patients benefited from the special score; 59/69 (85.5%) because of cancer; 54/59 (91.0%) of them had HCC. In this group of patients there was no patient dropout for tumor growth beyond the Milan criteria. Mortality on the waiting list, among patients without special score, was 17.3%. The public healthcare authority is also responsible by another problem – the low rate of organ procurement for transplantation in our country. When extreme, organ shortage also interferes in the allocation. The mathematical theory applied to liver transplant allocation shows that, below a certain organ procurement rate, improvements in the selection process lose their effectiveness, behaving as a random choice.⁸

In Brazil and the United States, the organ procurement activity for transplantation, as well as the size of the waiting lists, are heterogeneous among different states.⁹ Thus, there are different combinations of high or low procurement rates or small or large waiting lists. Such variations influence cancer patient pre-transplant mortality or dropout rates. However, for patients with cancer, the assigned special score has a fixed value, regardless of the procurement rate and the queue size with their different MELD values. This policy relativizes the impact of special scores on waiting lists. In some, such as the one in the present study, the privilege granted to patients with cancer or other special situations seems exaggerated. In others, with many patients and high MELD, the score may be insufficient. Regional differences in the mean MELD score and its implication on the characteristic of transplants performed have been previously reported in the literature, after the implementation of this allocation model.¹⁰ In our study

we discuss whether there is proportionality between the benefit brought about by the fixed special score, established in Brazil, and the risk faced by severely ill liver disease patients. This issue has been discussed in regards to transplant involving patients with hepatopulmonary syndrome in another country.^{11,12} Also in this case, the special score greatly favored patients with the syndrome, rather than transplant candidates with high scores for liver dysfunction. Regional differences in organ procurement rate and the length of the list of candidates for transplantation, make the problem relevant.^{5,11,13} In addition, the favoritism towards patients with HCC may be wrongly granted, being unfair to patients listed for liver dysfunction. The pathological study of explants showed that not all cases diagnosed based on imaging studies were worthy of a special score.¹⁴

The authors propose the development of a special scoring model with values related to the median score of the patients who come to transplantation in each regional list. Thus, on lists full of critically ill patients with high scores, those patients with special scores receive higher marks. Otherwise, on lists with less severe cases, the score for cancer and other circumstances would also be less expressive. This proposal addresses regional differences on the waiting list, making the special score impact proportional to the MELD values of the patients who score only by liver disease. However, HCC biological behavior differences are not considered, as in the French model.¹⁵ In this model, patients with stage T1 tumors receive less important scores than their counterparts with stage T2 tumors. The score, which is progressive in nature, is still added to the calculated MELD score, which produces another differentiation for patients with more advanced liver disease. The result is obtained from the transplant after the time waited, 6 months on average to T2 and one year to T1.

The findings of this study are similar to those from some American studies.^{7,16} Despite the clear difference in the overall rate of organ procurement between the two countries; in both countries there are wide variations in the number of transplants by region. Notwithstanding, the special score for HCC protects and sometimes greatly benefits transplantation for this indication, even in regions with a lower organ procurement rate. A comprehensive review on the special score for HCC has been recently published, where the authors briefly reviewed the various organ allocation models based on MELD, with its scoring criteria for special situations.¹⁷

Despite the conclusion that the scoring model for special situations should be reviewed, a proposal is yet to be formulated.

Adapting HCC patients' scores could mean a longer waiting time on some lists. However, recent studies showed that HCC patients had better disease-free survival when the wait was a little longer, due to the selection effect provided by the observation period.¹⁸ The same does not happen with patients with parenchymal disease, who have mortality directly related to MELD. Moreover, thanks to the development of diagnostic imaging, patients with chronic liver diseases have their HCC detected increasingly early, and they may benefit from a more aggressive treatment with curative intent or as a bridge in cases of longer waits; while patients with hepatic impairment due to cirrhosis depend entirely on transplantation as treatment.¹⁹ Early diagnosis is beneficial because tumor size is often associated with vascular invasion and to more aggressive phenotypes than the number of nodes.⁵

The main limitation of the study is the interpretation of an organ allocation system solely based on data from a single waiting list. However, its greatest benefit is that it shows the particularities of different lists and their inadequacy vis-à-vis a national system that has established and more general rules. Another limitation relates to the participants coming from a public teaching hospital. The difficulties encountered in the preparation of patients in the pre-transplant assessment and preoperative care may not be the same as in other samples from private hospitals.

CONCLUSION

We conclude that the current liver grafts allocation system disproportionately favors patients with special scores, especially those with hepatocellular carcinoma, to the detriment of patients with chronic liver disease, high MELD and high mortality risk. We propose to change the distribution system for a regionalized model, where the maximum score given to patients with special points such as hepatocellular carcinoma and others, is equal to the median MELD transplant patients in the last three months from the same geographical region. In such a model we expect an automatically updated balance between the score needed to allow special diseases to lead to transplant and the score obtained from calculated MELD of chronic cirrhotic patients without exception scores.

RESUMO

A alocação de órgãos pelo MELD foi instituída em diversos países, com intuito de reduzir a mortalidade em lista de espera. Entretanto, nesse sistema, pacientes com neoplasia e algumas outras situações recebem pontuação especial. **Objetivo:** Verificar a equanimidade da distribuição de órgãos pelo sistema MELD entre diferentes grupos de doenças. **Casuística e Método:** Estudo retrospectivo envolvendo pacientes adultos entre 2009 e 2013. Dados demográficos, indicação ao transplante e pontuação MELD foram confrontados com a incidência de transplante ou óbito com a procedência do paciente e grupos de doenças. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. **Resultados:** 260 pacientes selecionados tinham como evento final o transplante ou óbito pré-transplante. A mediana de idade foi de 54,9 anos (12,1 -73,9 anos), 70,4% eram homens acometidos por doenças hepatocelulares crônicas em 63,3%, especialmente cirrose etanólica (33,1%) e cirrose pós-viral C (24,2%). Pacientes com situação especial representaram 26,5% dos pacientes listados. Esses pacientes receberam 31% dos fígados transplantados e tiveram menor mortalidade pré-transplante ou dropout (14,2 vezes menor) que os demais pacientes ($p < 0,001$). Receber pontuação especial resultou em maior probabilidade de ser transplantado. **Conclusão:** Os autores propõem o uso de escore regionalmente variável para situações especiais, que deve ser baseado no escore mediano do MELD dos últimos transplantados por doença hepática crônica, para não prejudicar pacientes com acesso ao transplante pelo MELD calculado.

Descritores: Transplantação, Equidade na Alocação de Recursos, Carcinoma Hepatocelular

REFERENCES

1. FJP - Fundação João Pinheiro. Regiões de Planejamento, 3rd. Belo Horizonte-MG, Brazil (S.N.): 1992.
2. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864.
3. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018.
5. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262.
6. Lima AS, Martins KPM, Almeida FC, Faria LC. [Migration of patients for liver transplantation]. *Rev Med Minas Gerais* 2011;21:413.
7. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant* 2010;10:1643.
8. Oliveira AF, Ferreira RPM, Lima AS. Liver transplant waiting list simulation - An agent based model. ICAART 2011 - Proceeding of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence; Rome, Italy 2011. p. 462.
9. Kadry Z, Schaefer EW, Uemura T, Shah AR, Schreiber I, Riley TR, 3rd. Impact of geographic disparity on liver allocation for hepatocellular cancer in the United States. *J Hepatol* 2012;56:618.
10. Schaffer RL, 3rd, Kulkarni S, Harper A, Millis JM, Cronin DC, 2nd. The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease-based organ allocation: one region's experience. *Liver Transpl* 2003;9:1211.
11. Sulieman BM, Hunsicker LG, Katz DA, Voigt MD. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: does it provide equitable organ allocation? *Am J Transplant* 2008;8:954.
12. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014;146:1256.
13. Burr AT, Shah SA. Disparities in organ allocation and access to liver transplantation in the USA. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:133.

14. McCormack L, Gadano A, Lendoire J, Imventarza O, Andriani O, Gil O, et al. Model for end-stage liver disease-based allocation system for liver transplantation in Argentina: does it work outside the United States? *HPB (Oxford)* 2010;12:456.
15. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011;17:1137.
16. Schuetz C, Dong N, Smoot E, Elias N, Schoenfeld DA, Markmann JF, et al. HCC patients suffer less from geographic differences in organ availability. *Am J Transplant* 2013;13:2989.
17. Toso C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2014;14:2221.
18. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl* 2014;20:1045.
19. Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16:249.

DERRAME PLEURAL E ASCITE COM O ACHADO DE LINHAS B NA ULTRASSONOGRRAFIA PULMONAR EM CIRRÓTICOS

Pleural effusion and ascites with the finding of b-lines in pulmonary ultrasonography in cirrhotic patients

Paulo Osni Leão Perin ¹, Renato Roberto Piccolo ², Letícia Araújo Tassine Penatti ²,
Ilka de Fátima Ferreira Boin³, Áurea Maria Oliveira da Silva ⁴, Luiz Cláudio Martins ⁵

RESUMO

Objetivo: O estudo teve como objetivo buscar associação entre derrame pleural e ascite, com o achado de linhas B difusas na ultrassonografia pulmonar em pacientes cirróticos, em fila de transplante hepático. **Método:** O presente projeto caracteriza-se como um estudo longitudinal observacional, no qual foram avaliados 56 pacientes na fila de transplante hepático, do ambulatório de transplante do Gastrocentro - UNICAMP. Nesses pacientes, foram coletados dados gerais e relacionados à doença hepática, realizada ultrassonografia pulmonar para identificação de linhas B difusas e derrame pleural, e ultrassonografia abdominal para avaliar a presença de ascite. **Resultados:** Dentre os 56 pacientes avaliados, foram encontrados sete pacientes com derrame pleural à ultrassonografia, representando 12,5% da amostra estudada, enquanto que os sem derrame pleural somaram 49 pacientes, 87,5% do total. Além disso, foram encontradas linhas B difusas em 27 pacientes, correspondendo a 48,21% da amostra de pacientes, e ascite em 16 deles, o que correspondeu a 28,57% do total. No grupo com derrame pleural, foram encontrados três com linhas B, equivalentes a 42,85% ($p = 1,00$), e cinco pacientes com ascite, correspondentes a 71,42% dos pacientes com derrame ($p = 0,016$). **Conclusão:** Dentre as variáveis avaliadas neste estudo, apenas derrame pleural e ascite relacionaram-se de modo estatisticamente relevante. A presença de linhas B, por sua vez, não tem relação direta com a presença de derrame pleural.

Descritores: Transplante de Fígado; Cirrose Hepática; Ultrassonografia; Derrame Pleural; Ascite.

Institution:

¹ Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

² Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

³ Unidade de Transplante Hepático, Departamento de Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

⁴ Gastrocentro, Departamento de Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

⁵ Departamento de Medicina Interna, Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

Correspondência:

Paulo Leão Osni Perin
HC Unicamp, Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-888 - Campinas/SP, Brasil.
Tel.: +55 19 3521-7830
E-mail: pauloleaoperin@gmail.com

Recebido em: 01/03/2017

Aceito em: 29/04/2017

INTRODUÇÃO

Em 2015, o Brasil ocupou o segundo lugar mundial em número absoluto de transplantes hepáticos, tendo sido realizados 1805 procedimentos.¹ Esses dados apontam a importância desse procedimento no cenário médico brasileiro. Sabe-se que, dentre as indicações para transplante hepático, encontram-se doenças colestáticas crônicas, doenças hepatocelulares, doenças metabólicas, doenças vasculares, tumor primário do fígado e trauma.² Grande parte delas cursam com cirrose hepática, assim como doenças pulmonares secundárias. Dessa forma, a avaliação funcional pulmonar torna-se relevante para o portador de doença hepática, a fim de ponderar a sua gravidade clínica.

O prognóstico dos pacientes transplantados é multifatorial, sendo que as alterações sistêmicas secundárias à doença hepática presentes previamente à cirurgia influenciam de maneira significativa o desfecho clínico desses pacientes.³

O ultrassom de pulmão tem se popularizado na medicina devido à facilidade do método na promoção de diagnósticos e escolhas terapêuticas. A técnica, por ser pouco invasiva, pode ser realizada sem grandes restrições e com riscos mínimos.⁴ A análise de sinais específicos, chamados de linhas B, colabora com boa sensibilidade para a detecção de edema intersticial.⁵⁻⁷

As linhas B, também conhecidas como cauda de cometa, são linhas verticais, hiperecogênicas, que se prolongam até o final da imagem, obliterando as linhas A ao passar por elas. Linhas A são originadas na reverberação do ultrassom, na parede torácica e no pulmão, criando linhas horizontais hiperecogênicas, que se repetem equidistantes até o final da imagem, de modo que as linhas A são encontradas em condições fisiológicas; já as linhas B são associadas ao acúmulo de líquido no parênquima pulmonar; são encontradas, principalmente, em situações de edema intersticial pulmonar, como edema agudo de pulmão, congestão pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda e fibrose intersticial pulmonar.^{4,6,8} Estudos prévios detectaram a presença de linhas B em pacientes cirróticos, porém sua causa não foi completamente elucidada.⁹

No paciente cirrótico, a retenção hídrica é um achado comum, sendo que suas consequências podem ser encontradas em até 50% dos pacientes, seja na forma de edema, ascite ou de derrame pleural.^{10,11}

A ascite ocorre anualmente, em aproximadamente 10% dos pacientes cirróticos, sendo que a prevalência pode chegar a 70% em dez anos de doença. São pacientes que possuem hipertensão portal que cursa com vasodilatação da circulação esplâncica. Essa vasodilatação explica-se por produção local de mediadores vasodilatadores, principalmente óxido nítrico, secundários ao estresse endotelial vascular pela pressão aumentada no sistema porta, que culmina com o extravasamento líquido do intravascular para a cavidade abdominal. A diminuição do volume intravascular leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à hipervolemia e retenção hídrica.¹² O derrame pleural pode ser definido como o acúmulo anormal de líquido entre as duas pleuras: a visceral e a parietal.^{13,14} Acredita-se que o derrame pleural no paciente cirrótico seja contíguo ao processo de ascite, por falhas na aponurose diafragmática,^{15,16} associadas à pressão intra abdominal

aumentada e à pressão pleural negativa, que facilita a migração hídrica ao tórax.¹⁷ Por esse motivo, a grande maioria dos derrames pleurais no paciente hepatopata são à direita, entretanto, podem ser do lado esquerdo ou bilaterais.^{15,16,18}

OBJETIVO

O presente trabalho visa, na população estudada, elucidar possíveis associações entre a presença de derrame pleural e ascite, comparando-os com o achado de linhas B difusas à ultrassonografia pulmonar.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal observacional, no qual foram avaliados 56 pacientes na fila de transplante hepático, do ambulatório de transplante do Gastrocentro - UNICAMP. Nesses pacientes, foram coletados dados gerais e relacionados à doença hepática. Foram feitos nesse grupo: coleta de dados gerais e ultrassonografia pulmonar - para identificação de linhas B difusas, derrame pleural e ultrassonografia abdominal para avaliar a presença de ascite.

- Coleta de dados e avaliação clínica: Foram coletadas informações gerais, como idade, sexo, peso, altura, estado geral, antecedentes pessoais e familiares.
- Realização da ultrassonografia pulmonar: Foi realizada utilizando o aparelho FUJIFILM SonoSite, Inc, modelo Titan, com transdutor curvilíneo de 6 MHz, com o paciente deitado, em maca hospitalar, com a cabeceira elevada, sem contraste de microbolhas. O exame seguiu o seguinte protocolo para obtenção de imagens: com o paciente em decúbito horizontal, dividiram-se ambos hemitórax em duas regiões no sentido crânio caudal (superior e inferior) e três regiões no sentido ântero-posterior (hemiclavicular anterior, linha axilar média e linha axilar posterior ou lateral da escápula). Com o transdutor no sentido transversal, foram examinados os seis pontos das regiões formadas pela intersecção das linhas traçadas, em ambos os hemitórax. Foram descritos os achados encontrados em cada um desses pontos, de acordo com a presença ou não de linhas B, sua quantidade, bem como a presença de derrame pleural. O exame foi concluído com a investigação da presença ou ausência de ascite.

RESULTADOS

Dentre os pacientes avaliados, havia um total de 43 homens e 13 mulheres, totalizando 56 pacientes. Os dados coletados foram divididos entre dois grupos: os com derrame pleural e os sem.

As características do grupo estudado estão na tabela 1.

Tabela 1 - Dados comparativos entre pacientes com e sem derrame pleural considerando variáveis de sexo, idade, peso, altura, IMC, linhas B difusas e presença de ascite. Campinas, 2017.

	Com derrame pleural	Sem derrame pleural
TOTAL	7	49
Sexo (H/M)	05/fev	38/11
Idade	49.43 ± 15.16	56.80 ± 6.33
Peso	75.8 ± 24.42	78.68 ± 14.24
Altura	165.79 ± 17.81	166.80 ± 9.58
IMC	26.97 ± 4.82	28.48 ± 5.94
Linhas B difusas	3	24
Ascite	5	11

Foram encontrados sete pacientes com derrame pleural à ultrassonografia, representando 12,5% da amostra estudada, enquanto que, sem derrame pleural, somaram 49 pacientes, 87,5% do total. Além disso, foram encontradas linhas B difusas em 27 pacientes, correspondendo a 48,21% da amostra de pacientes, e ascite em 16 deles, o que correspondeu a 28,57% do total. No grupo com derrame pleural, foram encontrados três com linhas B, equivalentes a 42,85% ($p = 1,00$), e cinco pacientes com ascite, correspondentes a 71,42% dos pacientes com derrame ($p = 0,016$).

Para descrever o perfil da amostra, segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (linhas B difusas, ascite e derrame pleural), com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas (idade, peso, IMC, tabagismo, sexo), com valores de média, desvio padrão.

Para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher, na presença de valores esperados menores que cinco. Para comparação das variáveis numéricas entre os dois grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0,05$.

DISCUSSÃO

Na população do presente estudo, a prevalência de derrame pleural foi de 12,5% e de ascite, 28,5%. Quando avaliados em conjunto, essas duas variáveis têm prevalência de 32,1% na amostra estudada. Comparando com a literatura revisada, os dados encontrados são congruentes, posto que as consequências da retenção hídrica nos candidatos a transplante hepático podem ser encontradas em até 50% dos pacientes, seja na forma de edema, ascite ou de derrame pleural.^{10,11} Ascite isoladamente é esperada, segundo dados bibliográficos, em 10% dos pacientes, anualmente, podendo chegar em 70% em 10 anos de seguimento.¹² A prevalência de 28,5% encontrada em nosso estudo corrobora essa estatística.

O hidrotórax hepático maciço está presente em até 15% dos pacientes, segundo os dados da literatura,^{15,19} tendo mortalidade de até 25% em um ano após o diagnóstico.¹⁴ Em nosso grupo de pacientes não houve nenhum achado de hidrotórax maciço, provavelmente pelo fato do grupo avaliado estar estável clinicamente, e por terem sido estudados em regime ambulatorial.

Quando relacionadas as variáveis derrame pleural e ascite, na amostra estudada, foi encontrada relevância estatística ($p=0,016$). Dessa forma, a teoria mais aceita para explicar o surgimento do hidrotórax no paciente cirrótico foi corroborada em nosso trabalho, a qual relaciona defeitos diafragmáticos associados a um gradiente de pressão tóraco-abdominal.

No grupo estudado não foi encontrada relação estatística significativa entre a presença de derrame pleural e de linhas B ($p=1,00$). Dessa forma, o achado de síndrome intersticial esteve presente também em pacientes sem os achados clássicos da retenção hídrica no cirrótico. Dentre os 27 pacientes que apresentaram linhas B difusas, apenas três estavam com derrame pleural. Isso implica que, além da possível congestão pulmonar secundária à hipervolemia, o acúmulo de líquido extravascular pulmonar no paciente na fila do transplante hepático pode ter outra etiologia.

Uma possível e recente explicação sugere que tal edema intersticial pulmonar possa ser predominantemente inflamatório, tendo em vista o contexto de inflamação sistêmica apresentada no paciente cirrótico.²⁰ A presença de linhas B nesses pacientes pode ser um marcador do acometimento pulmonar resultante desse processo inflamatório.⁹ Essa teoria pode explicar o achado de ausência de relação estatística entre o derrame pleural e as linhas B.

CONCLUSÃO

Dentre as variáveis avaliadas nesse estudo, apenas derrame pleural e ascite relacionaram-se de modo estatisticamente relevante, corroborando a hipótese de que derrame pleural e ascite têm a mesma origem etiológica, de acordo com mecanismos já abordados no presente estudo.

A presença de linhas B, por sua vez, não tem relação direta com a presença de derrame pleural, de modo que o edema intersticial, representado pelas linhas B à ultrassonografia pulmonar, pode ter outra etiologia que não a hipervolemia responsável pelo derrame pleural.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this research is to look for an association between pleural effusion, ascites and B lines at lung ultrasound in cirrhotic patients listed for liver transplantation. **Method:** This is a single-center observational longitudinal research that evaluated 56 patients listed for liver transplantation, from Gastrocentro - UNICAMP. Information about general data and liver disease was gathered and the patients were submitted for lung and abdominal ultrasound for the detection of B lines, pleural effusion and ascites. **Results:** In the 56 patients studied, 7 of them had pleural effusion representing 12,5% of the total group and 49 of them had no effusion, 87,5% of the total. Diffuse B lines were found in 27 patients, representing 48,21% of the sample and ascites were found in 16, corresponding 28,57% of the group. In patients with pleural effusion, B lines were detected in 3 subjects, equivalent of 42,85% ($p=1,00$), and ascites were found in 5 patients, representing 71,42% of the group with pleural effusion ($p=0,016$). **Conclusion:** Among the variables evaluated in this study, only pleural effusion and ascites were statistically relevant. The presence of B lines, on the other hand, is not directly related to the presence of pleural effusion.

Keywords: Liver Transplantation; Liver Cirrhosis; Ultrasonography; Pleural Effusion; Ascites.

REFERÊNCIAS

1. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. ABTO. Ano XXII, n.4, 2016.
2. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD Accurately Predicts Mortality in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology*, 2005 Feb;41(2):353-8
3. Silva JR, O de C, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Sasso KD et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Acta Cir Bras* –2002;17(3):83.
4. Lichtenstein, DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*, 2014 Jan 9;4(1):1. Apud: Lichtenstein, D. A. *Whole Body Ultrasonography in the Critically Ill*. 2010.
5. Via G, Storti E, Gulati G, Neri L, Mojoli F, Braschi A. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:1282-96.
6. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Siebel A, Wastl D, et al. Lung B-line artefacts and their use. *J Thorac Dis*. 2016; 8(6):1356-65.
7. Mohanty K, Blackwell J, Egan T, Muller M. Characterization of the lung parenchyma using ultrasound multiple scattering. *Ultrasound Med Biol*. 2017 May;43(5):993-1003.
8. Enghard P, Rademacher S, Nee J, Hasper D, Engert U, Jörres A, et al. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care*. 2015 Feb 6;19:36.
9. Perin P, Boin I, Silva A, Neto F, Martins L. Lung Ultrasound and Pulmonary Function Test in Cirrhotic Patients. *Transplant Proc*. 2017 May;49(4):824-8

10. Singh A, Bajwa A, Shujaat A. Evidence-based review of the management of hepatic hydrothorax. *Respiration*. 2013;86:155–73.
11. Porce J. Management of refractory hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:352–7.
12. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017 Nov;67(5):940-9
13. Bhatnagar R, Maskell N. The Modern Diagnosis And Management Of Pleural Effusions. *Bmj*. 2015;351:H4520.
14. Walker S, Morley A, Staddon L, De Fonseca D, Arnold DT, Medford AR, et al. Nonmalignant pleural effusions: A prospective study of 356 consecutive unselected patients. *Chest*. 2017 May;151:1099.
15. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM*. 2008 Feb 1;(101) (Issue 2):71–85.
16. Mercky P, Sakr L, Heyries L, Lagrange X, Sahel J, Dutau H. Use of a tunneled pleural catheter for the management of refractory hepatic hydrothorax: a new therapeutic option. *Respiration*. 2010;80:348–52.
17. Kiafar C, Gilani N. Hepatic hydrothorax: Current concepts of pathophysiology and treatment options. *Ann Hepatol*. 2008 Oct-Dec;7(4):313-20.
18. Gurung P, Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Nietert P, Sahn S. Pleural fluid analysis and radiographic, sonographic, and echocardiographic characteristics of hepatic hydrothorax. *Chest*. 2011;140:448–53.
19. Haasa K, Chen A. Indwelling tunneled pleural catheters for the management of hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:351–6.
20. Dirchwolf M, Ruf A. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol*. 2015 Aug 8;7(16):1974-81.

USO DE ENXERTOS RENAI DE DOADORES FALECIDOS COM LESÃO AGUDA POR RABDOMIÓLISE É POSSÍVEL?

Using kidney grafts from deceased donors with acute kidney injury due to rhabdomyolysis. Is it possible?

Fernanda Folla Pompeu Marques¹, Emanuela Yumi Fugisawa de Mello¹, Tiago Genzini de Miranda¹, Natália Meira Gonzalez², Isabela Pereira Blanco², Marcio Paredes³, Leon Alvim³, Celia Watanabe³, Francisco Sergi³, Juan Branez³, Marcelo Perosa³

RESUMO

Introdução: Transplante de rim (TR) é a terapêutica de escolha para doença renal terminal. A universal desproporção entre demanda para TR e doadores disponíveis exige o desenvolvimento de novas estratégias para aumento da oferta de enxertos renais. Entre estas, citam-se o aumento de TR intervivos e o uso de doadores falecidos com critérios expandidos (DCE). Enxertos com lesão renal aguda (LRA) representam uma das situações de DCE, e sua utilização persiste sendo tema controverso diante da incerteza da reversão da lesão renal pós-TR. Rabdomiólise (RB) é a causa de 7 a 10% dos enxertos com LRA e decorre da liberação de mioglobina na circulação e consequente lesão tubular por mecanismos diversos. **Objetivos:** Motivados por oferta recente de enxerto renal com RB e posterior não autorização de uso pela Organização de Procura de Órgãos, os autores objetivaram revisar a literatura sobre a viabilidade de TR de doador falecido com RB. **Métodos:** Revisão da literatura do banco de dados Medline usando descritores específicos, no período de 2000 a 2018. **Resultados:** Sete artigos demonstraram experiências com total de 51 TR de enxertos com RB. Dos 29 doadores com RB, 20,7% encontravam-se em hemodiálise no momento da doação e a mediana da creatinina era de 3,9 mg/dl. TR com doadores em RB apresentaram função retardada do enxerto em 35,3% dos casos, mas um mês após a cirurgia, os rins mostraram recuperação total e função normal, confirmadas por biópsia. **Conclusão:** Não há critérios brasileiros bem estabelecidos para uso de enxertos renais com RB, mas estudos atuais demonstram bons resultados e recuperação da função renal na grande maioria desses casos. Por enquanto, o aproveitamento de enxertos renais com RB deveria ficar a critério e julgamento de cada equipe.

Descritores: Transplante Renal, Rabdomiólise, Doação de Órgãos, Lesão Renal Aguda.

Instituições:

¹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - São Paulo/SP

² Faculdade de Medicina do ABC – Santo André/SP

³ Grupo Hepato – Departamento de Transplantes de Órgãos Abdominais do Hospital Leforte – São Paulo/SP

Correspondência:

Fernanda Folla Pompeu Marques.

Rua Francisco Pessoa, 690, casa 30, CEP 05727-230 - São Paulo/SP

Tel: (11) 99557-5586

E-mail: fernandamarques23@hotmail.com

Recebido em: 07/08/2017

Aceito em: 28/09/2017

INTRODUÇÃO

Transplante de rim (TR) é a terapêutica de escolha para doença renal terminal. A universal desproporção entre a necessidade de transplantes e número de doadores disponíveis faz com que milhares de pacientes acumulem-se nas filas de espera para TR, aumentando anualmente a mortalidade em lista para transplante (TX). Nos Estados Unidos, por exemplo, cerca de 90 mil pacientes estão na lista para TR, com tempo médio de espera de vários anos e mortalidade anual de 4500 pacientes enquanto aguardam o transplante.¹ No Brasil, até dezembro de 2016, registravam-se 21264 pacientes na lista nacional de TR, sendo que 5492 procedimentos

foram realizados nesse mesmo ano, capazes, portanto, de retirar apenas um quarto dos pacientes da lista de transplantes.² Essa realidade exige estratégias para aumentar o número e aproveitamento de doadores renais vivos ou falecidos. Entre elas, inclui-se o uso progressivo de doadores falecidos com critérios expandidos.³

Doadores falecidos com lesão renal aguda são cada vez mais aproveitados e utilizados para TR. Entre as causas de LRA em doadores falecidos inclui-se a rabdomiólise, evento que ocorre em pacientes com grandes lesões musculares e teciduais devido a trauma. Apesar da maioria dos pacientes vivos recuperarem função renal após evento de RB, os doadores renais com esse quadro têm sido habitualmente descartados ou recusados pelas equipes diante da incerteza de reversão da lesão renal após transplante.⁴

Motivados pela oferta de enxerto renal de doador falecido com RB pela Central de Transplantes à nossa equipe, e, posteriormente, cancelamento da captação desses rins pela Organização de Procura de Órgãos por julgarem-nos impróprios para transplantes, e em vista de não haver critério bem definido para oferta e uso de doadores renais nessas condições em nosso país, decidiu-se revisar esse importante tema na literatura.

MÉTODO

Realizou-se extensa revisão de literatura do banco de dados Medline, com uso dos descritores: “kidney

transplantation”, “rhabdomyolysis”, “tissue donor” e “acute kidney injury”, no período de 2000 a 2018. Aceitaram-se todos os tipos de artigos em inglês e português.

RESULTADOS

Sete artigos foram encontrados e os principais dados estão ilustrados na Tabela 1. Esses estudos acumularam experiência com total de 51 TR de enxertos com RB. Dos 29 doadores com RB, 20,7% encontravam-se em hemodiálise no momento da doação e a mediana da creatinina era de 3,9 mg/dL. TR com enxertos em RB apresentaram função retardada do enxerto em 35,3% dos casos, mas um mês após a cirurgia, os rins mostraram recuperação total e função normal, confirmadas por biópsia.

Três artigos destacaram-se pelo maior número de receptores e tempo maior de seguimento. Mekeel et al, em 2009, relataram TR em dez pacientes com enxertos de doadores em RB; com média de creatinina dos doadores no último exame pré-TX de 4mg/dL e, após quatro meses do transplante, os receptores atingiam média de 1,05mg/dL. Joshi et al descreveram quatro TR de doadores com RB com níveis de creatinina pós TX de 1,1md/dL. Chen et al, em 2017, publicaram estudo com maior número de pacientes, incluindo 15 doadores com média de creatinina sérica de 3,6mg/dL. Dos 30 receptores, seis necessitaram de diálise pós TX.

Tabela 1 - Estudos da Literatura com uso de Enxertos Renais em Rabdomiolise

Autor	Ano	Doadores Utilizados N	Doadores em diálise N	Creatinina média dos doadores (mg/dL)	Receptores transplantados N	Receptores com Diálise Pós-Transplante	Tempo médio de diálise Pós-transplante	Creatinina média final nos receptores (mg/dL)
Thomusch et al	2001	1	0	4,7	2	2	17 dias	Após 3 meses: 0,9
Mekeel et al	2009	7	1	4	10	3	10 dias	Após 12 meses: 1,3
Klein et al	2019	1	0	13,1	2	1	11 dias	Após 4 meses: 1,05
Joshi et al	2012	3	2	3,9	4	3	9 dias	Após 3 meses: 2 Após 1 mês: 1,1
Phair et al	2013	1	0	1,4	2	2	Não relatado	Após 32 meses: 1.1
Leyking et al	2014	1	1	2,16	1	1	2 dias	Após 7 meses: 1,5
Chen et Al	2017	15	2	3,6	30	6	7 dias	Após 1 mês: 1,02
Total		29	6	3,9 (mediana)	51	18	10 dias (média)	Não relatado

Os estudos variaram quanto ao tempo de seguimento pós-transplante, de três a 32 meses, todos alcançando níveis normais de creatinina sérica.

DISCUSSÃO

Existe grande desproporção entre o número de pessoas na fila para transplantes e doadores renais disponíveis. TR é o tratamento de escolha para pacientes em estágio final de doença renal, capaz de melhorar a qualidade de vida e reduzir os índices de mortalidade comparados aos pacientes mantidos em terapia renal substitutiva.^{5,6} Em 2015 no Reino Unido, havia mais de cinco mil pacientes na lista de espera para TR, com média de menos de três mil transplantes realizados anualmente.⁵ No Brasil, o cenário em 2017 confirma tal desproporção. Em setembro de 2017, havia 20.595 pessoas ativas na lista para TR, e durante todo o ano foram realizados 4429 procedimentos. Nesse mesmo ano, 3559 pacientes faleceram na fila.²

Por essa razão, há necessidade de ampliarem e flexibilizarem os critérios de aceitação de enxertos renais através de DCE, que inclui doadores idosos (acima de 60 anos), com morte por parada circulatória e doadores com LRA. O uso de DCE foi proposto nos anos 2000, incluindo-se também doadores com comorbidades e aqueles com LRA, já que esse evento apresenta grande potencial de recuperação de função renal pós-transplante.⁷

A LRA é uma síndrome caracterizada por perda aguda da função renal e possui diferentes etiologias, sendo sua causa multifatorial. Afeta a maioria dos pacientes hospitalizados e as causas mais comuns são sepsis e hipovolemia.⁸

Uma das razões para não aproveitamento de enxertos renais, especialmente de doadores jovens, é a LRA, pelo receio de não funcionamento ou baixa sobrevida do enxerto. Contrário a isso, Kumar et. al. demonstraram que sob critérios rigorosos, como doador abaixo de 50 anos, sem história pregressa de doença renal, hipertensão ou diabetes e biópsia pré-transplante normal do enxerto renal, a sobrevida dos enxertos foi comparável ao grupo de doadores ideais.

Após o período de diálise pós-transplante, a função renal de todos os enxertos utilizados com LRA foi semelhante a enxertos de doadores ideais dos seis meses aos três anos pós-operatórios, indicando que esses órgãos alcançam boa função no período pós-transplante. O estudo demonstra que a necessidade de diálise pós-

transplante é mais elevada com o uso de enxertos renais de doadores com LRA, fato que não afeta os índices de rejeição ou função do enxerto em longo prazo.^{9,10}

Uma das causas de LRA é RB, síndrome caracterizada por disfunção muscular com ruptura do sarcolema e consequente extravazamento de creatina quinase (CK), creatinina e, principalmente, mioglobina para a corrente sanguínea.¹¹ A RB afeta quase 10% de todos os pacientes com LRA nos Estados Unidos, e pode ser causada por traumas, exercícios exacerbados, imobilização prolongada, uso de cocaína, choque elétrico e raramente por uso de estatina.^{4,6} Descrevem-se também outras causas como afogamento, desidratação e sepse.¹²

A fisiopatologia da RB envolve ruptura de células musculares e liberação de mioglobina, que pode causar danos aos rins por diversos mecanismos. O aumento dos níveis de mioglobina e sua precipitação nos túbulos causa obstrução do lúmen e reduz a filtração glomerular.¹³ Esse processo ganha maiores dimensões pela desidratação e vasoconstrição renal. O estado de desidratação é comum e geralmente acompanha o quadro, pois o dano muscular grave determina sequestro de água para o espaço extracelular, causando importante depleção do volume intravascular.⁶ A vasoconstrição renal é consequência da ativação da cascata de citocinas via grupo heme da mioglobina. Além disso, a degradação intratubular da mioglobina causa liberação de espécies reativas de oxigênio que causam dano tissular oxidativo.⁶

O diagnóstico de RB pode ser feito pelos níveis de CK. Existem dois tipos de frações dessa enzima: MM e MB, de origem muscular e cardíaca, respectivamente. Assume-se que níveis cinco vezes acima do normal ou maiores que 1.000U/L, sejam compatíveis com RB.^{6,14} A apresentação mais comum se dá por mialgia, fraqueza e mioglobinúria, embora sejam sintomas inespecíficos presentes em apenas metade dos casos.¹¹ A terapia da RB inclui tratamento da causa de base, expansão volêmica, manitol intravenoso e alcalinização da urina, sendo necessária diálise, dependendo de cada caso.^{6,14,15}

Muitos estudos concordam e demonstram que LRA e RB não deveriam ser contraindicação para doação renal.^{6,12,14} Mesmo que os pacientes possam apresentar função tardia do enxerto, após um mês de TR os enxertos geralmente demonstram total recuperação e função normal, confirmadas por biópsia.^{9,14} Portanto, os resultados mostram-se promissores e representam boa opção para ampliar o pool de doadores.⁶

A maioria da literatura baseia-se em relatos de caso ou de pequenas séries com uso de rins de doadores falecidos com RB. Um deles descreveu doador de 21 anos com dano cerebral por overdose medicamentosa e intoxicação alcoólica. Tal relato demonstrou doador anúrico e com altas taxas de CK (80 mil U/L), com evolução satisfatória e com 0,72 mg/dL de creatinina sérica, um ano e cinco meses pós-TR.⁷ Em 2013, outro relato demonstrou uso de enxerto renal de doador falecido de dois anos de idade, com morte causada por afogamento de 45 minutos. O doador apresentava creatinina de 1,4mg/dL, CPK de 76.826 U/L e o tempo de isquemia fria foi de 40 horas. Os rins foram mantidos em perfusão com máquina pulsátil (MP) e ambos foram transplantados em receptores idosos com índice de massa corpórea normal. Houve função tardia do enxerto e necessidade de diálise até os dias 14 e 29; porém, sete meses após o TR, os níveis de creatinina estabilizaram em 1,5mg/dL. Assim, os autores deste relato, como os demais, encorajam a utilização de rins provenientes de doadores falecidos com RB.¹²

O seguimento mais longo documentado foi publicado em 2012 em estudo retrospectivo de sete anos, que envolveu quatro TR com doadores em RB. Todos os rins foram submetidos a isquemia fria e MP por 33 e 28 horas em média, respectivamente.

Em um dos receptores, descreve-se diminuição dos níveis de mioglobina de 157.000 µg/L para 3.210 µg/L em 18 horas. Este artigo demonstrou que os níveis de creatinina dos receptores transplantados ficaram abaixo de 1,5mg/dl após um mês em todos os casos, e após 72 meses de seguimento, foi demonstrada creatinina de 1,2mg/dL nos pacientes.⁶ Sendo assim, concluíram que potenciais doadores com LRA secundária a RB não deveriam ser descartados. A biópsia renal é necessária para excluir outras causas da perda da função renal. Tais rins costumam ter maior ocorrência de função tardia do enxerto, mas após algumas semanas mostram normalização da função renal.¹⁴

O uso da MP ocorreu em três dos sete artigos revisados.^{6,12,15} Estabeleceu-se que ela confere melhor e mais rápida função do enxerto quando comparada à preservação estática, devido, provavelmente, ao fato de remover os metabólitos tóxicos e eliminar cristais de mioglobina nos rins a serem transplantados.⁶

O estudo mais atual e com maior número de casos provém de um centro chinês que incluiu série clínica entre 2012 a 2016. Um total de 15 doadores com LRA por RB foi analisado, com pico de CK de 15.569 U/L e creatinina média de 3,6mg/dL. Esses 15 doadores foram aproveitados para TR em 30 pacientes e comparados a grupo controle de TR com doadores ideais, não havendo diferença significativa. Estudos da Literatura com uso de Enxertos Renais em Rabdomiolise nos resultados após dois anos. Os rins com rabdomiólise tinham aparência descorada e escura macroscopicamente e o exame patológico confirmou que o acúmulo de mioglobina nos túbulos era a causa do escurecimento. O critério de biópsia para aceitar tais órgãos foi que o comprometimento glomerular deveria ser menor que 50%.¹⁵

CONCLUSÃO

No Brasil, não há critérios definidos para alocação de doadores falecidos com RB, ficando o uso de enxertos renais nesses casos a critério de cada equipe. Apesar de ainda acumular poucos casos, a literatura mostra bons resultados iniciais e suporta o uso de tais enxertos, desde que a biópsia renal pré-transplante seja favorável. Como a prevalência de RB é elevada entre doadores falecidos com LRA de cerca de 10%, geralmente acometendo doadores jovens de boa qualidade e vítimas de acidentes ou traumas, o aproveitamento desses enxertos, principalmente se preservados em MP, pode ser outra estratégia de expansão do pool de doadores e redução da fila de espera para TR.⁵

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation (KT) is the therapy of choice for end-stage renal disease. The universal imbalance between demand for KT and available donors requires the development of new strategies to increase the supply of renal grafts. Among these, there is an increasing living-donor KT and the use of expanded criteria donors (ECD). Grafts with acute kidney injury (AKI) are one of the ECD situations, and its use remains controversial due to the uncertainty of kidney recovery after KT. Rhabdomyolysis (RB) is the cause for 7 to 10% of grafts with AKI, resulting from the release of myoglobin in the circulation and consequent tubular lesion by various mechanisms. **Purpose:** Motivated by a recent offer of renal graft with RB and subsequent non-authorization for use by the Organ Procurement Organization, the authors aimed to review the literature about the KT feasibility from deceased donor with RB. **Methods:** Medline database literature review using specific keywords between 2000 and 2018. **Results:** Seven articles demonstrated series with 51 KT from RB grafts. Of these 29 donors with RB, 20.7% were on hemodialysis, and the 1.13mg/dL mean creatinine. RB grafts presented delayed graft function in 35.3% of cases, but one month after surgery, kidneys showed complete recovery and normal function, confirmed by biopsy. **Discussion:** There is great disproportion between the number of patients on the waiting list for kidney and available donors. For this reason, there is need to improve and ease the acceptance criteria of renal grafts either by donors with circulatory death and donors with AKI. RB is one of the causes of AKI among deceased donors. KT from donors with RB showed a higher rate of delayed graft function, but fully recovered around 30 days after transplantation. **Conclusion:** In Brazil, there are no well-set criteria for using renal grafts with RB, but current studies demonstrate good outcomes and recovery of renal function in the majority of these cases. So far, the use of renal grafts with RB should be at discretion and judgment of each team.

Keywords: Kidney Transplantation; Rhabdomyolysis; Tissue and Organ Procurement; Acute Kidney Injury.

REFERÊNCIAS

- Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN / SRTR 2016 Annual Data Report : Kidney. 2016;1–37.
- Câmara T, Garcia V, Pacheco L. Registro Brasileiro de Transplantes - Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Abto [Internet]. 2017;Ano XXI(No 3). Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbtrim3-leitura.pdf>
- Klein R, Galante NZ, Franco M, De MCM. Transpondo limites com doadores falecidos : transplantes bem-sucedidos com rins de doador com creatinina sérica igual a 13 , 1 mg / dL. 2008;133–7.
- Thomusch O, Gerstenkorn C, Boehm J, Arldt T, Hopt U, Pisarski P. Successful transplantation of kidneys from a donor with myoglobinuric acute renal failure. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2500–1.
- Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, Homan van der Heide J, Gilbert J, Sharples E, et al. Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant.* 2017;17(2):411–9.
- Joshi S, Ayyathurai R, Eldefrawy A, Aminsharifi J, Ekwenna O, Sageshima J, et al. Rhabdomyolysis with acute kidney injury in deceased donors is not a contraindication for kidney donation. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(4):1107–11.
- Leyking S, Poppleton A, Sester U, Ohlmann C-H, Stöckle M, Fliser D, et al. Kidney Transplantation From a Deceased Donor With Anuric Acute Kidney Injury Caused by Rhabdomyolysis. *Transplantation [Internet].* 2014;98(10):e87–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPRTL:landi-mpage&an=00007890-201411270-00019>
- Varrier M, Fisher R, Ostermann M. Acute Kidney Injury -an Update. *EMJ Nephrol.* 2015;3(1):75–82.
- Anil Kumar MS, Khan SM, Jaglan S, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, et al. Successful transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results. *Transplantation.* 2006;82(12):1640–5.
- Molina M, Apaza J, González Monte E, Gutiérrez Martínez E, Sevillano AM, Marín JP, et al. Results of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury. *Transplant Proc [Internet].* 2015;47(1):42–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.07>
- Guilherme Gomide CABRAL, Leticia Mattar MONICE, Lorena Rocha Dias MACHADO, Luana Modesto Lopes CALDEIRA LR e S&H de AC. Insuficiência renal aguda devido à rabiomiólise. *Acta Biomed Bras.* 2012;3(2):42–7.
- Phair J, Kayler LK. Transplant of Kidneys from a Small Pediatric Donor with Severe Rhabdomyolysis. *Transpl J [Internet].* 2013;96(6):e46–7. Available from: https://fhw1xwvwasp01.fhwa.dot.gov/hfl/innovations/pdfs/uahpc_conn.pdf
- De Francesco Daher E, Cordeiro NF. Acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Rev Bras Med.* 1998;55(7):18–21.
- Mekeel KL, Moss AA, Mulligan DC, Chakkera HA, Hamawi K, Mazur MJ, et al. Deceased donor kidney transplantation from donors with acute renal failure due to rhabdomyolysis: Brief communication. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1666–70.
- Chen C-B, Zheng Y-T, Zhou J, Han M, Wang X-P, Yuan X-P, et al. Kidney transplantation from donors with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Transplant.* 2017;31(8).

TRANSPLANTE HEPÁTICO NA POLIAMILOIDOSE FAMILIAR: RELATO DE CASO

Liver transplantation in familial polyamyloidosis: case report

Gabriela Tomaz Martinho ¹, Pedro de Souza Lucarelli Antunes ¹, Talita Di Santi ¹, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende ¹, Natalia Campregher Confuorto Romano ¹, Marcelo Callado Fantauzzi ¹, Bruno Vaz Kerges Bueno² e Andre Ibrahim David ³.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de transplante hepático em paciente portadora de Cardiopatia Amiloide Familiar (Transtirretina). O transplante de fígado é um tratamento já estabelecido para o genótipo clássico da Polineuropatia Amiloide Familiar, com predomínio do comprometimento neurológico; neste reporte ocorre também a degeneração cardíaca. **Métodos:** Relatado o caso com os dados retrospectivos no Sistema Tasy do Hospital Samaritano, sobre o transplante hepático devido a apresentação atípica de amiloidose transtirretina, com sintomas neurológicos graves e cardíacos leves. **Resultados:** Um ano após o transplante, a paciente obteve melhora das características clínicas, com estabilização dos sintomas. **Conclusões:** Este caso mostra que um transplante de fígado pode ser eficiente no tratamento da amiloidose transtirretina com características neurológicas e cardiológicas. A literatura é consistente na seleção de pacientes com neuropatia periférica para transplante, mas não com paciente com características cardiológicas. Este relato mostra que o transplante deve ser considerado quando as características clínicas são complexas.

Descritores: Transplante de Fígado; Amiloidose Familiar; Pré-Albumina; Amiloide.

Instituições:

¹ Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP

² Departamento de Cardiologia do Hospital Samaritano, São Paulo/SP

³ Núcleo de Gastroenterologia do Hospital Samaritano, São Paulo/SP

Correspondência:

Gabriela Tomaz Martinho.
Rua Agissê, 172 / 52 – São Paulo /SP.
Tel.: (11) 99434-1881.
E-mail: gabitm29@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A amiloidose é decorrente da deposição extracelular de substância amiloide, insolúvel, afuncional e fibrilar.¹ De acordo com a Sociedade Internacional de Amiloidose, 31 tipos diferentes de substância amiloide foram identificadas, sendo os espectros da doença classificados de acordo com a natureza da proteína amiloide precursora. O fenótipo clínico da doença dependerá, portanto, do tipo, quantidade e local de deposição.

Recebido em: 15/12/2017

Aceito em: 28/12/2017

A substância amiloide deriva de precursores solúveis, muitas vezes circulantes no plasma, que passam por alterações conformacionais que favorecem sua deposição. A Transtirretina (TTR) é um exemplo de proteína amiloidogênica e sua deposição, sob sua forma variante, é responsável pela etiologia da amiloidose transtirretina (ATTR). Essa é uma forma hereditária autossômica dominante, na qual mais de 120 mutações do gene da TTR já foram descritas como amiloidogênicas.²

A ATTR tem como manifestações clínicas principais a Polineuropatia Amiloide Familiar, a Cardiomiopatia Amiloide Familiar e a Amiloidose Leptomeníngea Familiar. O fenótipo nem sempre é uniforme, podendo um paciente com a mesma mutação apresentar dois ou mais comemorativos da doença.² O diagnóstico da condição é baseado na história familiar, nos dados clínicos e detecção da mutação.³

A Cardiomiopatia Amiloide Familiar (CAF), que se caracteriza por insuficiência cardíaca, arritmias e bloqueios de condução,² tem como principal etiologia molecular a mutação Val122Ile (p. Val142Ile). Atualmente, o tratamento preconizado para tal forma é clínico, com estabilizadores dos tetrâmeros de TTR^{4,5} e outros novos modificadores da substância amiloide.^{6,7}

O tratamento cirúrgico, com transplante hepático, visando a inibição da produção de tetrâmeros anômalos de TTR pelo fígado, tem se mostrado eficiente nas mutações Val30Met, pouco cardiomiopáticas e pouco eficiente nas formas cardiofibróticas,⁸ não sendo, portanto, recomendado nesse grupo de pacientes.

Assim, o presente artigo tem como objetivo relatar o transplante hepático, terapia já estabelecida para fenótipos de Polineuropatia Amiloide Familiar (PAF), com bons resultados e melhora do prognóstico,⁹ como estratégia bem sucedida de tratamento de paciente portadora de CAF, incitando uma análise cuidadosa dos pacientes com amiloidose familiar como candidatos a tal terapia, independentemente do fenótipo.

Relato de Caso

Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino de 51 anos, submetida a transplante hepático devido à CAF, que desenvolveu quadro clínico de PAF com heterozigose no gene TTRm e mutação Val142Ile. Esse diagnóstico efetivou-se após a investigação minuciosa de sintomas de disautonomia, dos quais se destacavam: hipotensão arterial (PA basal: 70 x 40 mmHg), bexiga neurogênica,

dismotilidade esofágica, alteração da marcha, histórico de síncope e movimentos involuntários.

A paciente foi investigada por cerca de cinco neurologistas, os quais chegaram a dois possíveis diagnósticos: PAF ou adrenoleucodistrofia. Um quadro importante de derrame pericárdico apresentado pela paciente teve impacto no diagnóstico da CAF, cuja biópsia apresentou transudato e inflamação inespecífica. A área cardíaca mais afetada foi a região septal. Além disso, a paciente evoluiu com disfunção ventricular direita súbita, evoluindo com edema de extremidades e sem quadro clínico importante. Essa alteração não trouxe repercussão eletrocardiográfica.

Após o diagnóstico, a paciente recebeu Tafamides durante quatro meses, porém não obteve respostas. Isso porque a PAF estava em grau 2, enquanto o Tafamides é mais eficaz para pacientes em grau 1. Devido ao insucesso dessa terapia, bem como à evolução da doença, optou-se pelo transplante hepático, o qual foi realizado em setembro de 2017.

O fígado da receptora foi separado dos ligamentos hepáticos. Isolaram-se o ducto colédoco, a artéria hepática e a veia porta. O fígado foi dissecado da veia cava inferior, através do método PiggyBack, retirado da cavidade e preparado com solução de preservação para ser transplantado em um paciente cirrótico (dominó).

A duração dos tempos cirúrgicos do transplante está apresentada na tabela 1.

Não ocorreram intercorrências durante a cirurgia.

No primeiro dia de pós-operatório, foi realizada ultrassonografia com doppler do sistema porta hepático que demonstrou veia porta apresentando material ecogênico no seu interior, com extensão ao segmento distal, apresentando fluxo laminar de permeio em pequeno segmento hilar, sugerindo trombose parcial ou recanalizada. A veia porta apresenta velocidade de 10,3 cm/s. Calibre da veia porta hilar era 0,6 cm. Identificou-se fluxo laminar nos ramos direito e esquerdo da veia porta, com velocidades de 11,5 e 23,0 cm/s, respectivamente.

Na angiotomografia computadorizada de abdome total, foram evidenciados sinais de trombose aguda total do tronco da veia porta e seus ramos intra-hepáticos direito e esquerdo, estendendo-se até o plano da junção esplênomesentérica. Associava-se distúrbio perfusional do parênquima hepático, com áreas hipoperfundidas periféricas bilobares. As anastomoses e os vasos se mantinham pervios (figura 1 e figura 2).

Gabriela Tomaz Martinho, Pedro de Souza Lucarelli Antunes, Talita Di Santi¹, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende, Natalia Campregher Confuorto Romano¹, Marcelo Callado Fantauzzi, Bruno Vaz Kerges Bueno e Andre Ibrahim David.

Paciente foi submetida à relaparotomia com retirada do trombo da veia porta e lavagem do fígado com heparina, apresentou excelente evolução e foi mantida com ácido acetilsalicílico e anticoagulante.

Tabela 1 - Duração dos tempos cirúrgicos no transplante

Tempos cirúrgicos	Tempo
Tempo de isquemia morna	28 minutos
Tempo de isquemia fria	8 horas e 29 minutos
Tempo de isquemia total	8 horas e 57 minutos

Figura 1 - Trombo em Veia Porta Intra-Hepática



Figura 2 - Tomografia Computadorizada de abdome, mostrando trombo em Veia porta Extra-Hepática



DISCUSSÃO

A amiloidose possui como denominador comum a deposição extracelular de fibrilas, cujas subunidades são de baixo peso molecular (de 5 a 25kD) e derivadas de proteínas séricas, que assumem estrutura quaternária de folhas beta pregueadas, corando-se em Vermelho Congo à microscopia óptica.¹⁰ Devido à similaridade das manifestações clínicas, o diagnóstico de PAF e CAF, muitas vezes, é complexo, necessitando de profissionais especializados no diagnóstico e condução do caso.

No caso relatado, após investigação suscitada pelo quadro clínico sugestivo de PAF, constatou-se a mutação Val142Ile, sugestiva da variante cardíaca da amiloidose familiar. Nesta variante, os pacientes cursam com insuficiência cardíaca, arritmias e distúrbios de condução, isto é, sinais mais específicos do aparelho cardiovascular. Contudo, a paciente, além de apresentar quadro específico cardíaco, evoluiu também com sintomas disautonômicos, como bexiga neurogênica, dismotilidade esofágica, alteração da marcha, histórico de síncope e movimentos involuntários. Tal quadro clínico é mais comum na variante da polineuropatia amiloidótica familiar, a qual apresenta como principal mutação a Val30Met. O caso, portanto, demonstra um fenótipo clínico espectral, que não se restringiu às manifestações clássicas de nenhum grupo específico das principais amiloidoses familiares, dificultando a conduta terapêutica do caso.

Calculando-se na inespecificidade do quadro, a conduta terapêutica também admitiria certa labilidade. Alguns estudos^{2,3} confirmam a tendência mundial do transplante hepático como terapia de escolha nos pacientes com PAF. Isso ocorre porque a produção da variante mutante da TTR é realizada, majoritariamente, pelo fígado, e serão estas que, depositadas, causam distúrbios neuropáticos.

Contudo, há uma discussão sobre a indicação de transplante hepático para os casos de CAF, ao se considerar que, em alguns pacientes, ocorre a progressão da amiloidose cardíaca, apesar do transplante, o que muitas vezes contraindica o procedimento devido aos riscos cirúrgicos não compensados pelos benefícios terapêuticos.² Por outro lado, o quadro inespecífico, muitas vezes confuso do ponto de vista diagnóstico, apresentando características claras de ambas variantes, fez pesar os possíveis benefícios do transplante para a progressão da doença da paciente. Dessa maneira, foi considerada a possibilidade de transplante hepático devido às suas manifestações clínicas que abrangiam

tanto o quadro da PAF, com a intenção de melhorar o quadro neuropático, quanto o quadro da CAF. Isto porque alguns estudos antigos da literatura ¹¹ constataam que o transplante hepático, além de não ser maléfico para a progressão da doença, pode retardar, em uma minoria dos casos, a progressão dos sintomas cardíacos nos quadros de PAF.

Baseado nisso, o transplante foi proposto e realizado e, apesar das complicações inerentes ao procedimento cirúrgico e ao quadro clínico, pode-se afirmar que foi assertivamente indicado, tendo em vista a estabilização do quadro neurológico e cardíaco.

CONCLUSÃO

O caso demonstra uma situação atípica de CAF, com fenótipo incomum. Ao considerar os sintomas clínicos, foi constatado um quadro importante de PAF e a indicação de transplante hepático foi feita baseada na literatura vigente, permitindo uma opção terapêutica adequada à paciente. Além disso, verifica-se que o quadro cardíaco também foi influenciado pelo transplante hepático, fato para o qual a literatura não está bem estabelecida, tornando o relato importante diante de situações dúbias como essa.

ABSTRACT

Purpose: To report hepatic transplant, an established therapy for Familial Amyloidotic Polyneuropathy phenotypes, with good results and improved prognosis, as a successful strategy to treat patients with Familial Amyloid Cardiomyopathy, prompting careful analysis of patients with familial amyloidosis as candidates for this therapy, regardless the phenotype.

Methods: A liver transplant was performed in a patient with atypical presentation of transthyretin amyloidosis, with severe neurologic and mild cardiac symptoms. The graft was taken from a deceased donor. **Results:** One year after transplantation, the patient had improved clinical characteristics, with cardiac and neurological stabilization.

Conclusions: This case shows that a liver transplant could be efficient to treat patients with transthyretin amyloidosis with neurological and cardilogic features. The literature is consistent in the selection of patients with Peripheral neuropathy for transplantation, but it is not in patient with cardilogic features. This report shows that the transplantation should be considered upon complexes clinical features.

Keywords: Liver Transplantation; Amyloidosis, Familial; Prealbumin; Amyloide.

Agradecimentos

Agradecemos toda a equipe multiprofissional do Hospital Samaritano, que proporcionou auxílio ao tratamento da paciente.

Agradecemos ao núcleo de pesquisa do Hospital Samaritano.

Gabriela Tomaz Martinho, Pedro de Souza Lucarelli Antunes, Talita Di Santi, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende, Natalia Campregher Confuorto Romano, Marcelo Callado Fantauzzi, Bruno Vaz Kerges Bueno e Andre Ibrahim David.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MJ. Polineuropatia amiloidótica familiar, desnervação simpática e transplante hepático. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:341-2.
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1036-43.
3. Lendoire J, Trigo P, Aziz H, Cueto G, Ando Y, Ohlsson PI, et al. Liver transplantation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: first report from Argentina. *Amyloid.* 1999;6:297-300.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
5. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:225–33.
6. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658–67.
7. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–92.
8. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, S Friman, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–35.
9. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113–16.
10. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27.
11. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner H, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation.* 1997;64:74.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

O Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT), ISSN 1678-3387, órgão oficial da ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, destina-se à publicação de artigos da área de transplante e especialidades afins, escritos em português, inglês ou espanhol.

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às “Instruções aos Autores” e estiverem de acordo com a política Editorial da Revista, após aprovação pelo Conselho Editorial, serão encaminhados para análise e avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para as modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovação final dos editores e revisores, os trabalhos serão encaminhados para publicação. Serão aceitos Artigos Originais, Artigos de Revisão, Apresentação de Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Ciências Básicas Aplicadas aos Transplantes, Opinião Técnica, Prós e Contras, Imagem em Transplante e Literatura Médica e Transplantes.

ARTIGOS ORIGINAIS

São trabalhos destinados à divulgação de resultados da pesquisa científica. Devem ser originais e inéditos. Sua estrutura deverá conter os seguintes itens: Resumo (português e inglês), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Devem ter, no máximo, 45 referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

Constituem da avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto específico, podendo ser: Revisão Acadêmica, Revisão de Casos, Revisões Sistemáticas, etc. O texto deve esclarecer os procedimentos adotados na revisão, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e ou recomendações e ter, no máximo, 60 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 20 referências, no máximo.

CARTAS AO EDITOR

Tem por objetivo discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Devem ter, no máximo, três laudas e cinco referências.

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AO TRANSPLANTE

Artigos de revisão sobre temas de ciência básica, cujo conhecimento tem repercussão clínica relevante para Transplantes. Devem ter, no máximo, dez laudas e 15 referências e serão feitas apenas a convite do JBT.

OPINIÃO TÉCNICA

Destina-se a publicar uma resposta a uma pergunta de cunho prático através de opinião de um especialista (Quem? Quando? Como? Onde? Por quê?). Devem ter, no máximo, seis laudas e apresentarem até quinze referências.

PRÓS E CONTRAS

Frente a uma questão, dois autores serão escolhidos pela editoria do JBT, para discutirem os aspectos positivos e os negativos de um assunto controverso. São dois autores, um escrevendo a favor e o outro contra uma determinada proposição. Cada autor deve escrever no máximo três laudas e cinco referências.

IMAGEM EM TRANSPLANTE

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, com, no máximo, 15 linhas e cinco referências.

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado, e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

PONTO DE VISTA

Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

ESPECIAL

Artigo, Documento, Trabalho, Parecer, que não se enquadre em nenhuma das especificações acima, publicado apenas por convite da Revista ou após parecer da Editoria, mas que venha trazer à comunidade transplantadora, informações de grande importância, e portanto, sem necessidade de seguir as normas clássicas da revista.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

- a) O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na seqüência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas.
- b) Permissão à ABTO para reprodução do material.
- c) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- d) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- e) Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- 1) Com exceção do item “a”, os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.
- 2) Há em nosso site, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada, preferencialmente, por e-mail ou, uma via impressa, acompanhada de *CD-ROM / Pen Drive*. Os originais não serão devolvidos. Somente o JBT poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome de cada autor - sem abreviatura,
- c) Instituição(s), região geográfica (cidade, estado, país);
- d) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- e) Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez descritores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico:

<http://decs.bvs.br>

Os resumos em português (ou espanhol) e inglês deverão estar em páginas separadas. Abreviaturas devem ser evitadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho (vide acima). Qualquer informação em formato de “notas de rodapé” deverá ser evitada.

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

As referências devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com **números arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses**.

A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&type=journals&operation=Show>

Para todas as referências, cite todos os autores **até seis**. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation*. 2003;75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores [resumo]. *JBT J Bras Transpl*. 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. *Doenças do fígado e das vias biliares*. São Paulo: Atheneu; 2001.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Raia S, Massarollo PCB. Doação de órgãos. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. *Doenças do fígado e das vias biliares*. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1113-20.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1^o World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ. *Transplante cardíaco e infecção [tese]*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Pestana JOM. *Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. *Transplantation [serial online]* 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Obs: Dados não publicados, comunicações pessoais, deverão constar apenas em “notas de rodapé”. Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no “prelo”, desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

Tabelas

Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado.

Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada.

Abreviaturas e Siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados através do
e-mail: abto@abto.org.br
